

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047194**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.20

(21) Номер заявки
202092954

(22) Дата подачи заявки
2019.06.06

(51) Int. Cl. **A61K 31/4439** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ 5-[4-[2-[5-АЦЕТИЛПИРИДИН-2-ИЛ]ЭТОКСИ]БЕНЗИЛ]-1,3-ТИАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА И ЕГО СОЛЕЙ**

(31) **18382402.8**

(32) **2018.06.06**

(33) **EP**

(43) **2021.04.08**

(86) **PCT/IB2019/054744**

(87) **WO 2019/234690 2019.12.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**МИНОРИКС ТЕРАПЬЮТИКС С.Л.
(ES)**

(72) Изобретатель:
**Мартинель Педемонте Марк,
Пискуэга Лаланса Мария Пилар,
Травер Лопес Эстефания, Гарсия
Кольасо Ана Мария, Перес Де Ла
Крус Морено Мария Анхелес (ES)**

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

(56) **WO-A1-2017083739
WO-A1-2006125285
SONDA T. ET AL.: "STUDIES ON
ANTIDIABETIC AGENTS. XII. SYNTHESIS
AND ACTIVITY OF THE METABOLITES**

OF (PLUS OR MINUS)-5-ÄP-Ä2-(5-ETHYL-2-PYRIDYL)ETHOXYÜB ENZYLÜ-2,4-THIAZOLIDINEDIONE (PIOGLITAZONE)", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 43, no. 12, 1 December 1995 (1995-12-01), pages 2168-2172, XP008057606, ISSN: 0009-2363, p. 2171, first, table 1

KAWAGUCHI-SUZUKI MARINA ET AL.: "A validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of pioglitazone, hydroxypioglitazone, and ketopioglitazone in human plasma and its application to a clinical study", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: BIOMEDICAL SCIENCES & APPLICATIONS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 969, 21 August 2014 (2014-08-21), pages 219-223, XP029057103, ISSN: 1570-0232, DOI: 10.1016/J.JCHROMB.2014.08.019, Fig. 1, compound M-III

WO-A1-2015150476

KAWAGUCHI-SUZUKI M. ET AL.: "Concentration-dependent response to pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis", ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 46, no. 1, 1 July 2017 (2017-07-01), pages 56-61, XP002794089, p. 57: last of introduction and 2nd of discussion

(57) Изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени, неалкогольного стеатогепатита, хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания, воспалительного респираторного заболевания и митохондриального заболевания, посредством введения 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его соли индивидууму, нуждающемуся в этом. Также изобретение относится к 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону для применения в фармацевтической композиции или для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения митохондриального заболевания.

B1**047194****047194 B1**

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Для настоящей заявки испрашивается приоритет по заявке Европы № EP18382402.8, поданной 6 июня 2018 года, полное содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к применению 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона и его фармацевтически приемлемых солей для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени, неалкогольного стеатогепатита, хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертонии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания, воспалительного респираторного заболевания и митохондриального заболевания. Настоящее изобретение также относится к способам введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

Уровень техники

Пиоглитазон представляет собой лекарственное средство, выпускаемое в продажу для применения для лечения сахарного диабета 2 типа. Пиоглитазон является мощным агонистом активируемого пролифератором пероксисом рецептора гамма (PPAR- γ). Однако пиоглитазон ассоциирован с нежелательными побочными эффектами, включая возможность взаимодействий лекарственное средство-лекарственное средство, сердечно-сосудистые эффекты, задерживание жидкости, увеличение массы тела и рак мочевого пузыря (см., например, Kus et al., PLoS ONE 6(11): e27126 (2011)). Таким образом, высокие дозы и/или длительное введение пиоглитазона являются нежелательными, поскольку высокая системная экспозиция может привести к серьезным побочным эффектам.

Пиоглитазон является "грязным" лекарственным средством, которое конвертируется в множество метаболитов *in vivo*. Каскад метаболизма пиоглитазона после перорального введения исследован у нескольких видов животных и у человека, и метаболиты описаны в литературе (см., например, Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. 43(12):2168-2172 (1995) and Maeshiba et al., Arzneim.-Forsch/Drug Res. 47(1):29-35 (1997)). Идентифицировано по меньшей мере шесть метаболитов, обозначаемых с M-I по M-VI. Среди этих метаболитов M-II, M-III и M-IV демонстрируют некоторую фармакологическую активность, но являются менее активными, чем пиоглитазон, в доклинических моделях диабета.

В метаболическом каскаде пиоглитазона 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (метаболит M-IV) образуется посредством гидроксирования алифатической метиленовой группы пиридин-2-ильного кольца, которая далее подвергается окислению с образованием 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (метаболит M-III). См., например, Maeshida et al., выше. Описано, что оба этих соединения демонстрируют селективную активность агониста активируемого пролифератором пероксисом рецептора гамма (PPAR- γ).

В WO 2015/150476 A1 описан 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион и его фармацевтически приемлемые соли для применения для лечения заболеваний или нарушений центральной нервной системы. В WO 2015/150476 A1 описано, что 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В между народной заявке № PCT/IB 2017/057587 описан 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион и его фармацевтически приемлемые соли для лечения неалкогольной жировой инфильтрации печени ("NAFLD"), неалкогольного стеатогепатита ("NASH"), и других заболеваний и нарушений.

Нарушения центральной нервной системы (ЦНС) представляют собой заболевания любого компонента головного мозга и спинного мозга. Нарушения ЦНС включают нарушения, при которых поражается нервная система в ходе всего прогрессирования заболевания, такие как нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера, хорей Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (ALS), дегенеративные атаксии, такие как атаксия Фридрейха, рассеянный склероз, мульти-системная атрофия и лейкодистрофии), цереброваскулярные заболевания (например, глобальная или локальная ишемия, внутримозговое кровоизлияние, инсульт), судорожные припадки и эпилепсия, вирусные заболевания (например, менингит, энцефалит), опухоли головного мозга и нейровоспалительные заболевания. Нарушения ЦНС включают нарушения, при которых нервная система поражается только на поздних стадиях развития нарушения. Эти нарушения включают редкие метаболические заболевания, такие как органические ацидемии или нарушения жирных кислот, и генетические митохондриальные нарушения.

Широкое множество обогащенных дейтерием 2,4-тиазолидиндионов описано в US 2014/0275180. В этом документе также описано их возможное применение для лечения различных заболеваний.

Митохондрии представляют собой мельчайшие субчастицы, присутствующие внутри каждой клетки организма человека за исключением эритроцитов. Основная роль митохондрий состоит в преобразо-

вании кислорода, который попадает в клетки, в полезную энергию. Поглощение пирувата через внутреннюю мембрану митохондрий является центральной точкой ветвления в метаболизме клеточной энергии, способной к уравниванию гликолиза и окислительного фосфорилирования и стабилизации катаболического и анаболического метаболизма (см., например, Divakaruni et al., PNAS 110(14):5422-5427 (2013)). Митохондриальный переносчик пирувата (MPC) представляет собой переносчик внутренней мембраны, который облегчает захват пирувата из цитоплазмы в митохондрии. Он является центральным регулятором митохондриальной утилизации субстратов, и ограничения митохондриального поглощения пирувата могут способствовать использованию жирных кислот и ряда аминокислот для обеспечения клеточной энергетики и биосинтеза (См., например, Divakaruni et al., J. Cell Biol. (2017)).

MPC содержит два белка, MPC1 и MPC2, которые формируют комплекс переносчиков на внутренней митохондриальной мембране. MPC транспортирует пируват на митохондриальный матрикс, который требуется для метаболизма пирувата и является критически важным для метаболических каскадов (см., например, McCommis et al., Biochem. J. 466: 443-454 (2015)).

Митохондриальные заболевания представляют собой группу нарушений, каждое из которых вовлекает митохондриальную дисфункцию. Митохондриальные заболевания представляют собой хронические, генетические и часто наследственные нарушения, которые возникают, когда митохондрии не производят достаточно энергии для надлежащего функционирования организма. Митохондриальные заболевания могут проявляться при рождении, но также могут возникать в любом возрасте. Эти заболевания могут поражать клетки головного мозга, нервы, мышцы, почки, печень, глаза, уши и/или поджелудочную железу. Митохондриальная дисфункция возникает, когда митохондрии не функционируют, а также она может быть следствием другого заболевания или состояния. Митохондриальное заболевание относится к гетерогенной группе нарушений, которая включает первичные и вторичные митохондриальные нарушения (см., например, Niyazov et al., Mol. Syndromol. 7:122-137 (2016)). Первичные митохондриальные нарушения могут быть следствием герминативных мутаций в генах митохондриальной ДНК (мтДНК) и/или ядерной ДНК (ядДНК), либо кодирующих белки OXPHOS (окислительное фосфорилирование) прямо, либо воздействующих на функцию OXPHOS путем воздействия на производство комплексного аппарата, необходимого для осуществления процесса OXPHOS. Вторичные митохондриальные нарушения, напротив, возникают при многих патологических процессах, не вовлекающих OXPHOS, включая наследственные заболевания с герминативными мутациями в генах не OXPHOS. Вторичные митохондриальные нарушения также могут быть приобретенными на фоне неблагоприятных воздействий внешней среды, которые могут вызывать окислительный стресс. Многие состояния могут приводить к вторичной митохондриальной дисфункции, включая аутизм, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, мышечную дистрофию, болезнь Лу Геринга, диабет и злокачественную опухоль.

Описано, что розиглитазон, тиазолидиндион, связываются с митохондриальным переносчиком пирувата (MPC) в физиологических концентрациях и быстро подавляет метаболизм пирувата (см., например, Colca et al., PLOS ONE 8(5):e61551-e61551 (2013)). В Divakaruni et al. описано, что тиазолидиндионы являются быстродействующими специфическими ингибиторами MPC, ссылаясь на фиг. 3С (См., Divakaruni et al., PNAS 110(14):5424 (2013)). Однако, хотя пиоглитазон упоминался в публикации на фиг. 3С не предоставлено никаких результатов, касающихся ингибирования MPC, для пиоглитазона.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, заболевания кожи, воспаления и аутоиммунного заболевания, воспалительного респираторного заболевания и митохондриального заболевания.

Ранее не было описано, что 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион. Кроме того, ранее не было описано, что введение 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли можно использовать для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени, неалкогольного стеатогепатита, хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания, воспалительного респираторного заболевания и митохондриального заболевания.

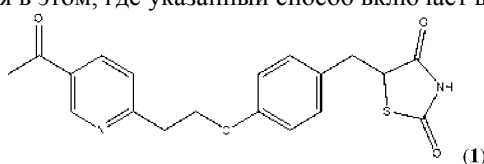
Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион и его фармацевтически приемлемые соли (упомянутые в настоящем описании как "соединение (1)") метаболизируются в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион. Это преобразование *in vivo* ранее не было описано. Однако противоположное преобразование, т.е. метаболизм 5-[[4-[2-[5-(1-

гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион было описано, например, Maeshida et al., выше.

Кроме того, в WO 2015/150476 A1 описано, что соединение (1) не проникает через ГЭБ. Таким образом, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что соединение (1) и его фармацевтически приемлемые соли можно эффективно использовать для лечения нарушений ЦНС посредством его метаболита 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, который проникает через ГЭБ.

Соединение (1) имеет один центр асимметрии, в то время как 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион имеет два центра асимметрии. Введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли вместо 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для достижения по существу тех же уровней экспозиции и/или терапевтической эффективности для лечения заболевания или нарушения, таким образом, обеспечивает неожиданную пользу с точки зрения химии, производства и контроля (СМС).

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, где указанный способ включает введение соединения (1)



или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте способ относится к экспозиции 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона и 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме в соотношении приблизительно 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион:Соединение (1)). Авторы изобретения обнаружили на основе исследования с многократной возрастающей дозой (MAD) при дозировании гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, что соотношение между 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дионом (M-IV) и 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дионом (M-III) составляет 7:3 (M-IV:M-III).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента, и

(а) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(b) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{min ss}$) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; или

(с) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii), или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (с) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента, и:

(а) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(b) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{min ss}$) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 2306 до приблизительно 9126 нг/мл; или

(с) AUC_{ss} 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона

в плазме пациента составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл и $C_{\min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 2306 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} для (i), $C_{\min ss}$ согласно (ii), или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ согласно (c) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту каждые сутки.

В одном варианте осуществления этого аспекта изобретения заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение ЦНС.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания или нарушения, где способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертонии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания, воспалительного респираторного заболевания и митохондриального заболевания.

В другом варианте осуществления изобретение относится к пероральной дозированной форме, содержащей эффективное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, причем эффективное количество обеспечивает следующее:

(a) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(b) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{\min ss}$) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; или

(c) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 34 до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{\min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{\min ss}$ согласно (ii), или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ согласно (c) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту каждые сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{\min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ согласно (iii) измеряют после 3-15 суток, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 суток введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{\min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ согласно (iii) измеряют после 4 суток введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{\min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ согласно (iii) измеряют после 5 суток введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки.

В другом варианте осуществления изобретение относится к пероральной дозированной форме, содержащей эффективное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, причем эффективное количество обеспечивает следующее:

(a) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 100 до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(b) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{\min ss}$) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 2306 до приблизительно 9126 нг/мл; или

(c) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{\min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 2306 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{\min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ согласно (c) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту каждые сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{\min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ согласно (iii) измеряют после 3-15 суток, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 суток введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{\min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ согласно (iii) измеряют после 4 суток введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{\min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ согласно (iii) измеряют после 5

суток введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки.

Дополнительные варианты осуществления и преимущества изобретения указаны, частично, в описании, которое следует далее, и станут понятными из описания или могут быть изучены путем применения настоящего изобретения на практике. Варианты осуществления и преимущества изобретения будут реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, в частности, указанных в прилагаемой формуле изобретения.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлены уровни в плазме 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (показаны квадратами) и 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (показаны кругами) после перорального введения 50 мг/кг 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона мышам.

На фиг. 2 представлен процент системной экспозиции (AUC) 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (обозначаемого как МЗ на фигуре) и 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (обозначаемого как MIN-102 на фигуре) после однократного введения пероральной дозы либо MIN-102, либо МЗ, самцам мышей (доза: 4,5 мг/кг).

На фиг. 3 представлен процент системной экспозиции (AUC) 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (обозначаемого как МЗ на фигуре) и 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (обозначаемого как MIN-102 на фигуре) после однократного введения пероральной дозы либо MIN-102, либо М-III самцам крыс (доза: 10 мг/кг).

На фиг. 4 представлен линейный график, демонстрирующий взаимосвязь между минимальной величиной в стационарном состоянии (обозначаемой как C_{\min} нг/мл на фигуре) и площадью под кривой в стационарном состоянии (обозначаемой как AUC нгч/мл на фигуре) после ежедневного перорального дозирования 135 и 270 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациентам-людям.

На фиг. 5 представлено сравнение эффектов MIN-102 и пиоглитазона в отношении ингибирования MPC в модели активности ингибирования MPC *in vitro* с использованием анализа BRET в клетках НЕК.

На фиг. 6А представлен эффект MIN-102 на OCR в клетках Hela.

На фиг. 6В представлен эффект MIN-102 на OCR в клетках A549.

На фиг. 7А представлен эффект MIN-102 на OCR в клетках MDS MB231 дикого типа.

На фиг. 7В представлен эффект MIN-102 на OCR в клетках MDS MB231 KO.

На фиг. 8 представлено сравнение уровней адипонектина у крыс Sprague Dawley после введения MIN-102.

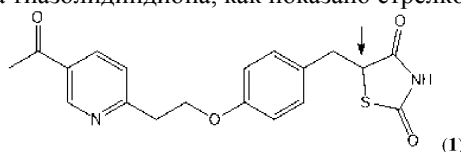
На фиг. 9 представлен процент системной экспозиции (AUC) 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (обозначаемого как МЗ на фигуре) и 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (обозначаемого как MIN-102 на фигуре) после однократного введения пероральной дозы либо 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, либо MIN-102 самцам собак (доза 3 мг/кг).

На фиг. 10 представлено конвертирование 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (обозначаемого как М-III на фигуре) в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (обозначаемый как М-IV на фигуре) в клеточной культуре МДСКII после инкубации в течение 120 мин.

Подробное описание

Способы по настоящему изобретению включают введение 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту. Неожиданно было открыто, что 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (также называемый 5-{4-[2-(5-ацетилпиридин-2-ил)этокси]бензил}-тиазолидин-2,4-дионом, кетопиоглитазоном, кето-пиоглитазоном, или М-III), и его фармацевтически приемлемые соли метаболизируются в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (также называемый 5-(4-(2-(5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дионом, гидроксипиоглитазоном, гидроксипиоглитазоном, или М-IV) в организме человека или животного.

5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион имеет один хиральный центр в 5 положении кольца тиазолидиндиона, как показано стрелкой:



Как используют в рамках изобретения, термины "5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион" или "соединение (1)" включают все возможные стереоизомеры, см. соединения (2) и (3) ниже, и их смеси, включая рацемические смеси 5-[[4-[2-[5-

ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диола.

В другом варианте осуществления соединение (1) представляет собой (R)-5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (соединение (2)) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединение (1) представляет собой (S)-5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (соединение (3)) или его фармацевтически приемлемую соль.

Указание на соединения (1)-(3) в настоящем описании предназначено для обозначения соединений (1)-(3), имеющих атомы водорода, которые преимущественно имеют форму его изотопа H, т.е. не более 1% от общего количества атомов водорода на моль соединения имеют форму изотопа H (дейтерий). В одном варианте осуществления не более 0,015% (что соответствует распространенности дейтерия в природе) от общего количества атомов водорода на моль соединения имеют форму изотопа H (дейтерий).

В одном варианте осуществления пациенту можно вводить смесь, содержащую неэквивалентные количества каждого из соединений (2) и (3) или их фармацевтически приемлемых солей. В другом варианте осуществления смесь содержит каждое из соединений (2) и (3) или их фармацевтически приемлемых солей в количестве $45\% \pm 10\%$ мас./мас. В другом варианте осуществления смесь содержит каждое из соединений (2) и (3) или их фармацевтически приемлемых солей в количестве $50\% \pm 5\%$ мас./мас.

В другом варианте осуществления пациенту можно вводить смесь, содержащую каждое из соединений (2) и (3) или их фармацевтически приемлемых солей, где смесь содержит энантиомерный избыток одного из соединений (2) или (3). В другом варианте осуществления пациенту можно вводить смесь, содержащую эквивалентное количество каждого соединения (2) и (3) или его фармацевтически приемлемой соли, т.е. каждое соединение в количестве 50% мас./мас.

В другом варианте осуществления смеси соединений (2) или (3), два упомянутых соединения присутствуют в эквивалентных количествах. Указанные смеси также могут быть энантиомерно обогащены в отношении одного из соединений (2) или (3).

В другом аспекте изобретения подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения (1) включают, например, фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли соединения по изобретению, которые могут быть получены из следующих кислот, включая, но не ограничиваясь ими, муравьиную, уксусную, пропионовую, бензойную, уксусную, пропионовую, бензойную, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, малеиновую, яблочную, виннокаменную, лимонную, азотную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, фумаровую, пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, бензойную, хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, изолимонную, ксинафоевую, виннокаменную, трифторуксусную, памовую, пропионовую, антраниловую, мезиловую, нападизилат, щавелево-уксусную, олеиновую, стеариновую, салициловую, п-гидроксibenзойную, никотиновую, фенилуксусную, миндальную, эмбоновую (памовую), метансульфоновую, фосфорную, фосфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, толуолсульфоновую, 2-гидроксиэтансульфоновую, сульфаниловую, серную, салициловую, циклогексиламиносulфоновую, альгеновую, β-гидроксимасляную, галактаровую и галактуроновою кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые соли включают соли хлористоводородной кислоты и бромистоводородной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль включает соль хлористоводородной кислоты.

Соединение (1) и его соли можно получать любым подходящим способом, известным в данной области, например, посредством способов, описанных Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. 43(12):2168-2172 (1995); Tanis et al., J. Med. Chem. 39:5053-5063 (1996); и WO 93/224454 A1. 5-[[4-[2-[5-Ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион также является коммерчески доступным, например, от Santa Cruz Biotechnology и Toronto Research Chemicals (Toronto, Ontario, Канада). 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион также можно синтезировать, как описано в примере 6, из 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диола. 5-[[4-[2-[5-(1-Гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион можно получать, например, как описано в WO 2015/150476 A1 или WO 2018/116281 A1. 5-[[4-[2-[5-(1-Гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион также является коммерчески доступным, например, от Santa Cruz Biotechnology и Toronto Research Chemicals (Toronto, Ontario, Канада).

Способы и применения по изобретению

В одном аспекте изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диола пациенту, нуждающемуся в этом, где указанный способ включает введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

В другом варианте осуществления способ относится к экспозиции указанного 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диола и соединения (1) в плазме пациента в соотношении приблизительно 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион: соединение (1)).

В другом варианте осуществления пациенту вводят от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления пациенту вводят от приблизительно 100 до приблизительно 200 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к подходу контроля концентрации для введения терапевтически эффективного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом. Этот подход основан на измеренной экспозиции в стационарном состоянии, например, AUC_{ss} или $C_{min,ss}$, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме. С использованием этого подхода вычисленная коррекция первоначальной, например в первые 5-14 суток, дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли уравнивает терапевтическую эффективность 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона относительно токсичности и нежелательных побочных эффектов, обеспечивая максимальную пользу пациентам с течением времени, например, недель, месяцев или лет. В первую очередь, такими пациентами являются люди.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к подходу контроля концентрации, который состоит в периодическом мониторинге экспозиции соединения (1) у пациента в ходе его лечения. С использованием этого подхода вычисленная коррекция дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли может происходить в любой момент времени, например, приблизительно через 4 недели, приблизительно через 6 недель, приблизительно через 8 недель, приблизительно через 10 недель, приблизительно через 12 недель, приблизительно через 4 месяца, приблизительно через 6 месяцев, приблизительно через 8 месяцев, приблизительно через 10 месяцев или приблизительно через 1 год или более в ходе лечения соединением (1) или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

- (i) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;
- (ii) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (a);
- (iii) определение плазменной концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (ii); и
- (iv) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах пациенту в сутки.

В другом варианте осуществления перерасчитанное количество ("новое количество в мг") соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах в (iv) вычисляют в соответствии с уравнением 1

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{CMT}{PC} \right) \quad \text{уравнение 1,}$$

где

SD представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i) в мг, см. выше;

CMT представляет собой C_{min} целевая в нг/мл для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона;

$$C_{min \text{ целевая}} = (\text{целевая } AUC \text{ нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 20\%) - 1104 \pm 20\% \text{ и}$$

PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, определенную в (iii).

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

- (i) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;
- (ii) получение образца плазмы от пациента через 3-15 суток, например через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 суток, после введения согласно (a);
- (iii) определение плазменной концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (ii); и
- (iv) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах пациенту в сутки в соответствии с уравнением 1.

В другом варианте осуществления CMT или ($C_{min \text{ целевая}} = (\text{целевая } AUC \text{ нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 10\%) - 1104 \pm 10\%$) в уравнении 1.

В другом варианте осуществления CMT или ($C_{min \text{ целевая}} = (\text{целевая } AUC \text{ нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 5\%) - 1104 \pm 5\%$) в уравнении 1.

В другом варианте осуществления СМТ или ($C_{\min \text{ целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341-1104$ в уравнении 1.

В другом варианте осуществления целевая AUC составляет от приблизительно 100 до приблизительно 300 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления целевая AUC составляет от приблизительно 100 до приблизительно 200 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления целевая AUC составляет приблизительно 100 мкг.ч/мл, приблизительно 110 мкг.ч/мл, приблизительно 120 мкг.ч/мл, приблизительно 130 мкг.ч/мл, приблизительно 140 мкг.ч/мл, приблизительно 150 мкг.ч/мл, приблизительно 160 мкг.ч/мл, приблизительно 170 мкг.ч/мл, приблизительно 180 мкг.ч/мл, приблизительно 190 мкг.ч/мл или приблизительно 200 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i), составляет от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг.

В другом варианте осуществления количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i), составляет от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг.

В другом варианте осуществления количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i), составляет от приблизительно 100 до приблизительно 200 мг.

В другом варианте осуществления количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i), составляет приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 или приблизительно 200 мг.

В другом варианте осуществления целевая AUC составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл и количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i), составляет приблизительно 150 мг.

В другом варианте осуществления образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 7 суток введения согласно (i).

В другом варианте осуществления образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 10 суток введения согласно (i).

В другом варианте осуществления образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 14 суток введения согласно (i).

В другом варианте осуществления соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально пациенту в (i) и (iv).

В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в сутки в (i) и (iv).

В другом варианте осуществления от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в сутки в (i). В другом варианте осуществления эту дозировку вводят для заболевания, не являющегося заболеванием ЦНС.

В другом варианте осуществления приблизительно 90 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в сутки в (i).

В другом варианте осуществления приблизительно 120 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в сутки в (i).

В другом варианте осуществления приблизительно 150 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в сутки в (i).

В другом варианте осуществления приблизительно 180 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в сутки в (i).

В другом варианте осуществления приблизительно 210 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в сутки в (i).

В другом варианте осуществления приблизительно 150 мг соединения (1) HCl вводят пациенту в сутки в (i).

В другом варианте осуществления перерасчитанное количество соединения (1) HCl вводят пациенту в сутки в (iv).

В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в (i) и (iv) в качестве суспензии, содержащей приблизительно 5-15 мг соединения (1) HCl на мл.

В другом варианте осуществления соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, например гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона, вводят пациенту в (i) и (iv), имеющему заболевание или нарушение.

В другом аспекте изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, на основе концентрации в плазме и/или цереброспинальной жидкости (CSF) биомаркера, например, действующего PPAR- γ биомаркера, в образце, полученном от пациента, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу введения терапевтически эф-

фективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

- (a) определение концентрации биомаркера плазмы или цереброспинальной жидкости (CSF) в образце, полученном от пациента;
- (b) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;
- (c) получение образца плазмы или CSF от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (b);
- (d) определение концентрации в плазме или CSF биомаркера в образце плазмы или CSF, полученном в (c); и
- (e) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, на основе концентрации биомаркера в образце плазмы или CSF, полученном в (d).

В другом варианте осуществления биомаркер представляет собой действующий PPAR- γ биомаркер в плазме.

В другом варианте осуществления биомаркер представляет собой действующий PPAR- γ биомаркер в CSF.

В другом варианте осуществления действующий PPAR- γ биомаркер в CSF представляет собой адипонектин или FABP4 и концентрация адипонектина и/или FABP4 возрастает в результате введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

В другом варианте осуществления биомаркер представляет собой биомаркер воспаления в CSF.

В другом варианте осуществления биомаркер воспаления в CSF представляет собой IP10, IL6, IL8 или MCP-1 и концентрация IP10, IL6, IL8 и/или MCP-1 снижается в результате введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

В другом аспекте изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает определение плазменной концентрации адипонектина в образце, полученном от пациента; и

- (a) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;
- (b) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (a);
- (c) определение плазменной концентрации адипонектина в образце плазмы, полученном в (b); и
- (d) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, на основе концентрации адипонектина в образце плазмы, полученном в (c), где:
 - (i) увеличение уровня адипонектина, составляющее приблизительно 200% или менее, в (c) относительно (a) включает введение большего количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту;
 - (ii) увеличение уровня адипонектина, составляющее приблизительно 600% или более, в (c) относительно (a) включает введение меньшего количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту и
 - (iii) увеличение уровня адипонектина, составляющее от приблизительно 200 до приблизительно 600%, в (c) относительно (a) включает введение того же количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (1)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону пациента, и:

- (a) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 до приблизительно 300 мкг.ч/мл;
- (b) $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; или
- (c) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (c) измеряют после по меньшей мере пяти суток введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту каждые сутки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболева-

ния или нарушения, например заболевания или нарушения ЦНС, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (1)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента, и:

(a) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 100 до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(b) $C_{min\ ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 2306 до приблизительно 9126 нг/мл или

(c) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 100 до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{min\ ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 2306 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min\ ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min\ ss}$ согласно (c) измеряют после по меньшей мере пяти суток введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту каждые сутки.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 100 до приблизительно 300 мкг.ч/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 100 до приблизительно 200 мкг.ч/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 130 до приблизительно 200 мкг.ч/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 150 до приблизительно 250 мкг.ч/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 175 до приблизительно 225 мкг.ч/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 100 мкг.ч/мл, приблизительно 110 мкг.ч/мл, приблизительно 120 мкг.ч/мл, приблизительно 130 мкг.ч/мл, приблизительно 140 мкг.ч/мл, приблизительно 150 мкг.ч/мл, приблизительно 160 мкг.ч/мл, приблизительно 170 мкг.ч/мл, приблизительно 180 мкг.ч/мл или приблизительно 190 мкг.ч/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения, например, заболевания или нарушения, не являющегося заболеванием или нарушением ЦНС, например NASH, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (1)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где:

(a) AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 30 до приблизительно 300 мкг.ч/мл и

(b) AUC_{ss} измеряют после введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение пяти или более суток.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 30 до приблизительно 250 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 30 до приблизительно 200 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 30 мкг.ч/мл до приблизительно 175 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 30 мкг.ч/мл до приблизительно 150 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 30 до приблизительно 125 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 30 до приблизительно 100 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 50 до приблизительно 225 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 50 до приблизительно 200 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизи-

тельно 100 до приблизительно 190 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 120 до приблизительно 220 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 150 до приблизительно 190 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет приблизительно 30 мкг.ч/мл, приблизительно 40 мкг.ч/мл, приблизительно 50 мкг.ч/мл, приблизительно 60 мкг.ч/мл, приблизительно 70 мкг.ч/мл, приблизительно 80 мкг.ч/мл, приблизительно 90 мкг.ч/мл, приблизительно 100 мкг.ч/мл, приблизительно 110 мкг.ч/мл, приблизительно 120 мкг.ч/мл, приблизительно 130 мкг.ч/мл, приблизительно 140 мкг.ч/мл, приблизительно 150 мкг.ч/мл, приблизительно 160 мкг.ч/мл, приблизительно 170 мкг.ч/мл, приблизительно 180 мкг.ч/мл, приблизительно 190 мкг.ч/мл, приблизительно 200 мкг.ч/мл, приблизительно 210 мкг.ч/мл или приблизительно 220 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 2306 до приблизительно 9126 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 3329 до приблизительно 5716 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 4011 до приблизительно 7421 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 4864 до приблизительно 6569 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 5034 до приблизительно 6569 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 5375 до приблизительно 6569 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 2306 нг/мл, приблизительно 2647 нг/мл, приблизительно 2988 нг/мл, приблизительно 3329 нг/мл, приблизительно 3670 нг/мл, приблизительно 4011 нг/мл, приблизительно 4352 нг/мл, приблизительно 4693 нг/мл, приблизительно 4864 нг/мл, приблизительно 5034 нг/мл, приблизительно 5375 нг/мл, приблизительно 5716 нг/мл, приблизительно 6569 нг/мл, приблизительно 7421 нг/мл, приблизительно 8274 нг/мл или приблизительно 9126 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 4352 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 5716 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения, например, заболевания или нарушения, не являющегося заболеванием или нарушением ЦНС, у пациента-ребенка, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (1)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента, и:

(а) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 до приблизительно 80 мкг.ч/мл;

(б) $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 1624 нг/мл; или

(с) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 до приблизительно 80 мкг.ч/мл, и $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 1624 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (с) измеряют после по меньшей

мере пяти суток введения 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту каждые сутки.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 40 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 50 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 60 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 70 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 80 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере семи суток.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере десяти суток.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере четырнадцати суток.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы от пациента после 5 суток или более введения согласно (а);

(с) определение $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (b) и

(d) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 4

$$\text{Доза}_{v1} = \text{Доза}_{дп-v1} \times \frac{C_{min_{TAR}}}{C_{min_{v1}}} \quad \text{Уравнение 4,}$$

где Доза_{v1} представляет собой перерасчитанное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в сутки в (d);

$\text{Доза}_{дп-v1}$ представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (a);

$C_{min_{v1}}$ представляет собой $C_{min ss}$, в нг/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, определенную в (с) через 22-26 ч после последнего введения; и

$C_{min_{TAR}}$ представляет собой целевую концентрацию, в нг/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, где:

(A) $C_{min_{TAR}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 5A:

$$C_{min_{TAR}} = 7700 - (88,5 \times \text{Доза}_{дп-v1}) \quad \text{Уравнение 5A}$$

если образец плазмы в (b) получен через от 18 до 19,9 ч после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в (a);

(B) $C_{min_{TAR}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 5B:

$$C_{min_{TAR}} = 7440 - (103,4 \times \text{Доза}_{дп-v1}) \quad \text{Уравнение 5B}$$

если образец в плазме (b) был получен через от 20 до 21,9 ч после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в (a);

(C) $C_{min_{TAR}}$ составляет 5716, если образец плазмы в (b) получали через от 22 до 25,9 ч после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в (a);

(D) $C_{min_{TAR}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 5D:

$$C_{min_{TAR}} = 6740 - (138,6 \times \text{Доза}_{дп-v1}) \quad \text{Уравнение 5D}$$

если образец плазмы в (b) был получен через от 26 до 27,9 ч после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в (a); или

(Е) $C_{min\ TAR}$ вычисляют в соответствии с уравнением 5E:

$$C_{min\ TAR} = 6520 - (148,0 \times \text{Доза}_{(n-1)}) \quad \text{Уравнение 5E}$$

если образец в плазме в (b) был получен через от 28 до 30 ч после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в (a).

В другом варианте осуществления применительно к варианту осуществления непосредственно выше, изобретение относится к способу, дополнительно включающему:

(i) получение образца плазмы от пациента после 5 суток или более введения перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту каждые сутки в (d);

(ii) определение $C_{min\ вычисленная}$, в нг/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диола в образце плазмы, полученном в (i) в соответствии с уравнением 6:

$$C_{min\ вычисленная} = \frac{\text{Доза}_{(1)} \times C_{min\ (2)}}{\text{Доза}_{\text{последняя полученная}}} \quad \text{Уравнение 6;}$$

(iii) определение $AUC_{вычисленная}$ в мкг.ч/мл для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диола на основе $C_{min\ вычисленная}$, определенной в (ii), где:

(A) $AUC_{вычисленная}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7A:

$$AUC_{вычисленная} = \frac{C_{min\ вычисленная} + (88,5 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{38,5} \quad \text{Уравнение 7A,}$$

если образец плазмы в (i) получен через от 18 часов до 19,9 часа после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли;

(B) $AUC_{вычисленная}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7B:

$$AUC_{вычисленная} = \frac{C_{min\ вычисленная} + (103,4 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{37,2} \quad \text{Уравнение 7B,}$$

7B,

если образец плазмы в (i) получен через от 20 до 21,9 ч после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли;

(C) $AUC_{вычисленная}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7C:

$$AUC_{вычисленная} = \frac{C_{min\ вычисленная} + 1104,1}{34,1} \quad \text{Уравнение 7C,}$$

если образец плазмы в (i) был получен через от 22 до 25,9 ч после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли;

(D) $AUC_{вычисленная}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7D:

$$AUC_{вычисленная} = \frac{C_{min\ вычисленная} + (138,6 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{33,7} \quad \text{Уравнение 7D,}$$

7D,

если образец плазмы в (i) был получен через от 26 часов до 27,9 часа после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли; или

(E) $AUC_{вычисленная}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7E:

$$AUC_{вычисленная} = \frac{C_{min\ вычисленная} + (148 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{32,6} \quad \text{Уравнение 7E,}$$

7E,

если образец плазмы в (i) был получен через от 28 до 30 ч после последнего введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли; и (iv) введение того же перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки, что и в (i), в течение 5 суток или более, если $AUC_{вычисленная}$ составляет от 150 до 240 мкг.ч/мл и, необязательно, повторение (i)-(iii) или (v) введение нового количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки в (i), если $AUC_{вычисленная}$ составляет менее 150 или более 240 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диола пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение суток или более; и

(a) введение более высокой дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-

включает:

(а) введение первоначальной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту один раз в сутки в течение 5 или более суток и

(b) введение перерасчитанной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона согласно:

(i) уравнению 8a:

$$D_{\text{перерасчитанная}} = D_{\text{первоначальная}} * (AUC_{\text{Тар}} / AUC_{0t}) \text{ Уравнение 8a}$$

где

$D_{\text{перерасчитанная}}$ представляет собой перерасчитанную дозу гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводимую пациенту, в миллиграммах;

$D_{\text{первоначальная}}$ представляет собой первоначальную дозу гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводимую пациенту, в миллиграммах;

$AUC_{\text{Тар}}$ представляет собой целевую экспозицию соединения (1) у пациента через 24 ч после последнего введения в (а), в нг.ч/мл; и

AUC_{0t} представляет собой вычисленную экспозицию соединения (1) у пациента через 24 часа после последнего введения в (а), в нг.ч/мл;

(ii) Уравнение 8b:

$$AUC_{0t} = (28,31 + 0,472 * \Delta T) * C + (34410 + 2234 * \Delta T) * D_{\text{первоначальная}} / 150 \text{ Уравнение 8b}$$

где

AUC_{0t} представляет собой вычисленную экспозицию соединения (1) у пациента через 24 ч после последнего введения в (а), в нг.ч/мл;

$D_{\text{первоначальная}}$ представляет собой первоначальную дозу гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводимую пациенту, в миллиграммах;

C представляет собой концентрацию в плазме соединения (1) у пациента в нг/мл, где взятие образца плазмы от пациента проводят через 24 ± 6 ч после последнего введения в (а); и

ΔT представляет собой разность между временем взятия образца плазмы от пациента и 24 ч после последнего введения в (а), в часах;

где целевая экспозиция составляет от 50000 до 250000 нг.ч/мл.

Например, что касается ΔT , если взятие образца плазмы проводят через 24,5 ч после последнего введения, ΔT составляет 0,5 ч. Аналогично, если взятие образца плазмы проводят через 23 ч после последнего введения, ΔT составляет 1 ч.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение первоначальной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более и

(b) введение перерасчитанной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии с уравнениями 8a и 8b, где целевая экспозиция составляет от 100000 до 200000 нг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение первоначальной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(b) введение перерасчитанной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с уравнениями 8a и 8b, где целевая экспозиция составляет 100000 нг.ч/мл, 120000 нг.ч/мл, 130000 нг.ч/мл, 140000 нг.ч/мл, 150000 нг.ч/мл, 160000 нг.ч/мл, 175000 нг.ч/мл, 180000 нг.ч/мл, 190000 нг.ч/мл или 200000 нг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает:

(а) введение первоначальной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более и

(b) введение перерасчитанной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с уравнениями 8a и 8b, где целевая экспозиция составляет от 50000 до 250000 нг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает:

(а) введение первоначальной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более и

(b) введение перерасчитанной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с уравнениями 8a и 8b, где целевая экспозиция составляет от 100000 до 200000 нг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает:

(a) введение первоначальной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более и

(b) введение перерасчитанной дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с уравнениями 8a и 8b, где целевая экспозиция составляет 100000 нг.ч/мл, 120000 нг.ч/мл, 130000 нг.ч/мл, 140000 нг.ч/мл, 150000 нг.ч/мл, 160000 нг.ч/мл, 175000 нг.ч/мл, 180000 нг.ч/мл, 190000 нг.ч/мл или 200000 нг.ч/мл.

В другом варианте осуществления гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту, нуждающемуся в этом. Гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона также называют в настоящем описании "соединением (1) HCl".

В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в качестве суспензии, содержащей приблизительно 5-15 мг соединения (1) HCl на мл.

Определения

Различные примеры и варианты осуществления объекта изобретения, описанного в настоящем описании, возможны и будут очевидны специалисту в данной области, учитывая преимущества настоящего изобретения. В настоящем описании указание на "некоторые варианты осуществления", "определенные варианты осуществления", "определенные иллюстративные варианты осуществления", "конкретные варианты осуществления" и сходные фразы в каждом случае означает, что эти варианты осуществления являются неограничивающими примерами объекта изобретения, и существуют альтернативные варианты осуществления, которые не исключены.

Форму единственного числа используют в настоящем описании для обозначения одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта в единственном числе. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Слово "содержащий" используют в соответствии с его открытым значением, т.е. для обозначения того, что данный продукт или процесс необязательно также может иметь дополнительные признаки или элементы помимо тех, что явно описаны. Понятно, что, когда варианты осуществления описаны с использованием формулировки "содержащий", аналогичные в остальных вариантах осуществления, описанные терминами "состоящий из" и/или "по существу состоящий из" также предусматриваются и входят в объем настоящего изобретения.

Под термином "смягчать" в контексте настоящего изобретения подразумевают любое улучшение ситуации у подвергаемого лечению пациента.

Термин "введение bid" или "BID" означает введение терапевтического средства два раза в сутки.

Термин "SAD" означает введение однократной пероральной дозы терапевтического средства.

В настоящем описании каждый из терминов "соединение формулы (1)", "кетопиоглитазон", "кетопиоглитазон (M-III)", "кетопиоглитазон" и "5-{4-[2-(5-ацетилпиридин-2-ил)этокси]бензил}тиазолидин-2,4-дион" относится к 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону, который имеет структуру, приведенную выше, и к любому его стереоизомеру.

В настоящем описании каждый из терминов "гидроксипиоглитазон", "гидроксипиоглитазон (M-IV)", "гидроксипиоглитазон" и "5-[4-[2-(5-(1-гидроксиэтил)-2-пиридинил)этокси]бензил]-2,4-тиазолидиндион" относится к 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону, который имеет структуру, представленную выше, и к любому его стереоизомеру. Термин "MIN-102" относится к гидрохлориду рацемического 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

Под "эффективным" количеством или "терапевтически эффективным количеством" лекарственного средства или фармакологически активного вещества подразумевают нетоксичное, но достаточное количество лекарственного средства или вещества для обеспечения желаемого эффекта. Количество, которое является "эффективным", варьируется от индивидуума к индивидууму в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, конкретного активного вещества или веществ и т.п. Таким образом, не всегда возможно определить точное "эффективное количество". Однако надлежащее "эффективное" количество в любом индивидуальном случае может быть определено специалистом в данной области с использованием стандартного экспериментирования.

Термин "лечение" или "лечить" в контексте настоящего описания означает смягчение или устранение заболевания или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с указанным заболеванием. "Лечение" также охватывает смягчение или устранение физиологических последствий заболевания.

Как используют в рамках изобретения, выражение "вариабельность PK" или "фармакокинетическая вариабельность" относятся к межиндивидуальному варьированию фармакокинетических параметров лекарственных средств, которое приводит к различным профилям концентрации в плазме-время после введения одной и той же дозы различным пациентам.

Как используют в рамках изобретения, термин "стационарное состояние" относится к фармакокинетической ситуации, когда скорость введения лекарственного средства равна скорости выведения лекарственного средства.

Как используют в рамках изобретения, термины "AUC в стационарном состоянии" или "AUC_{ss}" относятся к общему количеству лекарственного средства в плазме в стационарном состоянии.

Как используют в рамках изобретения, термины "минимальная величина в стационарном состоянии" или "C_{min ss}" относятся к минимальной концентрации лекарственного средства в стационарном состоянии в ходе интервала дозирования.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот.

Термин "предупреждение" или "предупреждать" относится к снижению риска приобретения или развития данного заболевания или нарушения, или к снижению или ингибированию рецидива заболевания или нарушения.

Как используют в рамках изобретения, термин "стереоизомеры" является общим термином для всех изомеров индивидуальных молекул, которые различаются только ориентацией их атомов в пространстве. Он включает энантиомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отображениями друг друга (диастереомеры).

Термин "хиральный центр" или "асимметричный атом углерода" относится к атому углерода, с которым связаны четыре различных группы.

Термины "энантиомер" и "энантиомерный" относятся к молекуле, которая не может быть наложена на ее зеркальное отображение и, таким образом, является оптически активной, где энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а соединение его зеркального отображения вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении.

Термин "рацемический" относится к смеси равных частей энантиомеров, которая является оптически неактивной.

Термин "абсолютная конфигурация" относится к пространственному расположению атомов хиральной молекулярной структуры (или группы) и его стереохимическому описанию, например R или S.

Подразумевается, что стереохимические термины и правила, используемые в описании, согласуются с теми, которые описаны в Pure & Appl. Chem 68:2193 (1996), если нет иных указаний.

Термин "энантиомерный избыток" или "эи" относится к показателю того, сколько одного энантиомера присутствует по сравнению с другим. Для смеси R- и S-энантиомеров, процентный энантиомерный избыток определяют как $|R-S| * 100$, где R и S представляют собой соответствующие молярные или весовые доли энантиомеров в смеси, так что $R+S=1$. Зная оптическое вращение хирального вещества, процентный энантиомерный избыток определяют как $([\alpha]_{obs}/M_{max}) * 100$, где $[\alpha]_{obs}$ представляет собой оптическое вращение смеси энантиомеров и $[\alpha]_{max}$ представляет собой оптическое вращение чистого энантиомера. Определение энантиомерного избытка является возможным с использованием различных аналитических способов, включая ЯМР-спектроскопию, хиральную колоночную хроматографию или оптическую поляризацию.

Термины "энантиомерно чистый" или "энантиочистый" относятся к образцу хирального вещества, молекулы которого (в пределах детекции) имеют одну и ту же хиральность.

Термины "энантиомерно обогащенный" или "энантиообогащенный" относятся к образцу хирального вещества, чье энантиомерное соотношение превышает 50:50. Энантиомерно обогащенные соединения могут быть энантиомерно чистыми.

Термин "первичное митохондриальное нарушение" или "PMD" относится к митохондриальному заболеванию, которое может возникать в результате герминативных мутаций в генах митохондриальной ДНК (мтДНК) и/или ядерной ДНК (ядДНК), кодирующих белки цепи переноса электронов (ЕТС) и, таким образом, обуславливающих продуцирование аденозинтрифосфата (АТФ), основного клеточного носителя энергии.

Термин "вторичное митохондриальное нарушение" или "SMD" относится к митохондриальному заболеванию, сопровождающему многие патологические процессы, не вовлекающие окислительное фосфорилирование (ОХРНОС), включая наследственные заболевания с герминативными мутациями в генах не ОХРНОС. SMD также может быть приобретенным на фоне неблагоприятных эффектов внешней среды, которые могут вызывать оксидативный стресс.

Заболевания и нарушения

Способы и применения по настоящему изобретению включают введение 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения различных заболеваний или нарушений. Способы и применения основаны на открытии, что 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение регулируется посредством активи-

руемого пролифератором пероксисом рецептора гамма (PPAR- γ). PPAR- γ регулирует, среди прочего, запасание жирных кислот и метаболизм глюкозы, и вовлечен в патологию многочисленных заболеваний и нарушений.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из заболевания или нарушения центральной нервной системы, митохондриального заболевания, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания и воспалительного респираторного заболевания.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение центральной нервной системы. В одном варианте осуществления нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга, травматического повреждения головного мозга и редкого метаболического заболевания.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из лейкодистрофии, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии и болезни двигательного нейрона.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из лейкодистрофии, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии, болезни двигательного нейрона, нейромиелимита зрительного нерва, NBIA (нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге) и нейромиопатии.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой лейкодистрофию и, в частности, заболевание или нарушение представляет собой аденолейкодистрофию (ALD или X-ALD).

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой дегенеративную атаксию, такую как атаксия Фридрейха.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь двигательного нейрона.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Туа, синдрома Гийена-Барре и аденомиелоневропатии (AMN).

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой нарушение центральной нервной системы, выбранное из группы, состоящей из вирусного заболевания, выбранного из группы, состоящей из менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой редкое метаболическое заболевание, выбранное из группы, состоящей из органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD) или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой хроническое гранулематозное нарушение, синдром поликистоза яичников, карциному щитовидной железы, аутоиммунное нарушение щитовидной железы, аденому гипофиза, атеросклероз, гипертензию, кожное заболевание, воспаление и аутоиммунное заболевание или воспалительное респираторное заболевание.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение регулируется ингибированием митохондриального переносчика пирувата (MPC). Митохондриальные заболевания представляют собой группу нарушений, каждое из которых вовлекает митохондриальную дисфункцию. Авторами изобретения было обнаружено, что 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион демонстрирует активность ингибирования MPC и, таким образом, является пригодным для лечения митохондриальных заболеваний. Активность 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диола при лечении митохондриальных заболеваний может быть продемонстрирована в соответствующих способах анализа *in vitro* или *in vivo*, таких как описаны,

например, в Compan et al., *Molecular Cell* 59:491-501 (2015); Abou-Samra et al., *Skeletal Muscle* 5:25 (2015); (McGreevy et al., *Disease Models & Mechanisms* 8:195-213 (2015); Bostick et al., *Circulation Research* 4/18:121-130 (2008); Bostick et al., *Molecular Therapy* 17(2):253-261 (2009); Zanou et al., *J. Physiol.* 593,17:3849-3863 (2010); и Signorini et al., *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2014, Article ID 195935, 10 pages (2014).

В другом варианте осуществления митохондриальное заболевание представляет собой первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лей-подобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефалопатии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEGDEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка *surfeit* комплекса IV); нарушений окислительного фосфорилирования; синдрома Берта; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования АТФ плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люфта; дефицита карнитинпальмитойлтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-CoA дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-CoA дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP); и глутаровой ацидурии типа II.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из синдрома Ретта; доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); дефицита комплекса I; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона и хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO).

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтарной ацидурии; расстройств аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропионовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плечелопаточно-мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема); синдрома Ди-Джорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Тута (СМТ), и индуцированные лекарственными средствами периферические невропатии). В другом варианте осуществления мышечные дистрофии, обусловленные коллагеном VI, выбраны из врожденной мышечной дистрофии Ульриха, миопатии Бетлема, окулофарингеальной дистальной и Эмери-Дрейфуса.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD) и мышечной дистрофии Беккера (BMD).

Фармацевтические композиции и их применение в качестве лекарственного средства

Фармацевтические композиции, содержащие соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, можно вводить любым подходящим путем введения. Например, может быть пригодным любой из перорального, интраорального, местного, кожного, под-

кожного, чрескожного, внутримышечного, парентерального, глазного, ректального, вагинального, ингаляционного, буккального, сублингвального и интраназального путей доставки.

Также настоящее изобретение относится к применению соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить перорально. Пероральные формы фармацевтических композиций могут быть твердыми или жидкими. Подходящие пероральные дозированные формы включают таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, суспензии, эмульсии, сиропы или растворы. Фармацевтические композиции могут представлять собой твердую форму, выбранную, например, из таблеток, капсул, пилюль или гранул. В одном варианте осуществления пероральная форма представляет собой таблетку. В другом варианте осуществления пероральная форма представляет собой пероральный раствор или суспензию. Они являются преимущественными, когда пациент имеет затрудненное глотание, например, в результате заболевания, или для применения у пожилых и детей. Также являются преимущественными сублингвальные препараты.

Количество, которое является "эффективным", варьируется от индивидуума к индивидууму в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, конкретного активного вещества или веществ, и т.п. Таким образом, не всегда возможно указать точное "эффективное количество". Однако надлежащее "эффективное" количество в любом индивидуальном случае может быть определено специалистом в данной области с использованием стандартного экспериментирования. Таким образом, доза активного вещества зависит от природы и степени состояния, возраста и состояния пациента, и других факторов, известных специалистам в данной области. Типичная суточная доза соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли для взрослого составляет от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг. В одном варианте осуществления суточная доза для взрослого составляет от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг. В одном варианте осуществления суточная доза для взрослого составляет от приблизительно 100 до приблизительно 200 мг. Можно использовать более низкие суточные дозы для детей, например, такие как от 10 до 100 мг.

Фармацевтические композиции могут содержать общепринятые эксципиенты, известные в данной области, и могут быть получены общепринятыми способами. Конкретное соединение или смесь соединений могут быть выбраны для конкретного пути доставки.

Пероральные дозированные формы можно получать путем комбинирования соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в однородную смесь по меньшей мере с одним эксципиентом согласно общепринятым способам составления фармацевтических препаратов. Эксципиенты могут иметь различные формы в зависимости от формы композиции, желаемой для введения. Например, эксципиенты, пригодные для применения в пероральных жидких или аэрозольных дозированных формах, включают, но не ограничиваются ими, воду, гликоли, масла, спирты, вкусовые добавки, консерванты и красители. Примеры эксципиентов, пригодных для применения в твердых пероральных дозированных формах (например, порошки, таблетки, капсулы и каплеты) включают, но не ограничиваются ими, крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, разбавители, гранулирующие вещества, смазывающие вещества, связующие вещества, стабилизаторы и разрыхлители.

Вследствие простоты введения, таблетки, каплеты и капсулы (такие как твердые желатиновые, НРМС или крахмальные капсулы) иллюстрируют вариант осуществления твердых пероральных единичных дозированных форм, в случае которых используют твердые фармацевтические эксципиенты. Если желательно, таблетки или каплеты могут быть покрытыми с использованием стандартных водных или неводных способов. Эти дозированные формы можно получать любым из способов фармацевтики. Как правило, фармацевтические композиции и дозированные формы получают путем однородного и равномерного смешения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли с жидкими носителями, тонко измельченными твердыми носителями, или и с теми, и с другими, а затем при необходимости придания продукту желаемого внешнего вида.

Например, таблетку можно получать прессованием или формованием. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящем устройстве соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных с одним или несколькими эксципиентами. Формованные таблетки можно получать путем формования в подходящем устройстве смеси порошкового соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Фармацевтические композиции, кроме того, могут содержать одно или несколько других терапевтических средств. Комбинированное лечение можно проводить одновременно, последовательно или раздельно, посредством одного и того же или различных путей, или до, в ходе и после хирургических процедур или вмешательства.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) HCl, в виде водной суспензии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) HCl, полисорбат 80, карбоксиметилцеллюлозу натрия и воду.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) HCl, коллоидную микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие соединение (1) HCl, также необязательно могут содержать подсластители, например порошковый сорбит, сахарин натрия, консерванты, например бензоат натрия, вкусовые добавки, регуляторы pH, например цитрат натрия, моногидрат лимонной кислоты.

Соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать согласно изобретению, когда пациенту также вводят или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, выбранными из противовоспалительных и обезболивающих средств, противодиабетических средств (например, метформин), агонистов дофамина (например, леводопа), ингибиторов MAO-B, ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (COMT), антихолинергических средств, других противопаркинсонических средств (например, амантадин), средств против рецепторов NMDA (например, мемантин), ингибиторов холинэстеразы, ингибиторов ACE, антагониста глутамата (например, рилузол), антиоксидантов, иммуномодуляторов (например, финголимод, моноклональные антитела против CD52, CD25 и CD20, интерферон- β -1a, натализумаб, лаквинимод, диметилфумарат), химиотерапевтических средств, средств фермент-заместительной терапии, средств субстрат-редуцирующей терапии, кортикостероидов, антипролиферативных средств (например, метотрексат), противосудорожных препаратов, антикоагулянтов, антигипертензивных средств и нейропротекторов. Соединения по настоящему изобретению также можно использовать, когда пациенту проводят генную терапию, трансплантацию костного мозга, глубокую стимуляцию головного мозга и лучевую терапию.

Одно или несколько терапевтических средств включают сульфонилмочевину (например, глимепирид, глипизид, глибурид), глининид (также известный как меглитиниды), тиазолидиндион (например, пиоглитазон, розиглитазон, лобеглитазон), ингибитор дипептидилпептидазы 4 (DPP4) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, дутоглиптин, омариглиптин), ингибитор котранспортера 2 натрия/глюкозы (SGLT2) (например, канаглифозин, дапаглифозин), агонист рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (GLP1) (например, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглутид, дулаглутид, таспоглутид, семаглутид), глюкагон-подобный пептид-1 (GLP-1) и инсулин (например, препараты животного инсулина, экстрагированного из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиней; препараты инсулина человека, синтезированные способами генной инженерии с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; инсулин цинк; протамин инсулин цинк; фрагменты или производные инсулина (например, INS-1) и пероральные препараты инсулина.

Конкретные варианты осуществления изобретения

Изобретение также относится к следующим конкретным вариантам осуществления, касающимся способов лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 1. Способ введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, где указанный способ включает введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, где способ обеспечивает экспозицию указанного 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона и соединения (1) в плазме пациента в соотношении приблизительно 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион:соединение (1)).

Вариант осуществления 3. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, дозированной формы, содержащей эффективное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени, неалкогольного стеатогепатита, хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертонии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания, воспалительного респираторного заболевания и митохондриального заболевания.

Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, где способ обеспечивает экспозицию указанного 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона и соединения (1) в плазме пациента в соотношении приблизительно 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион:соединение (1)).

Вариант осуществления 3. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, дозированной формы, содержащей эффективное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени, неалкогольного стеатогепатита, хронического гранулематозного нару-

шения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания, воспалительного респираторного заболевания и митохондриального заболевания.

Вариант осуществления 4. Способ согласно варианту осуществления 3, где нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга, травматического повреждения головного мозга и редкого метаболического заболевания.

Вариант осуществления 5. Способ согласно варианту осуществления 4, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкодистрофии, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии и болезни двигательного нейрона.

Вариант осуществления 6. Способ согласно варианту осуществления 5, где лейкодистрофия представляет собой аденолейкодистрофию (ALD или X-ALD).

Вариант осуществления 7. Способ согласно варианту осуществления 5, где дегенеративная атаксия представляет собой атаксию Фридрейха.

Вариант осуществления 8. Способ согласно варианту осуществления 5, где болезнь двигательного нейрона выбрана из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Туа, синдрома Гийена-Барре и аденомиелоневропатии (AMN).

Вариант осуществления 9. Способ согласно варианту осуществления 4, где нарушение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции.

Вариант осуществления 10. Способ согласно варианту осуществления 4, где нарушение центральной нервной системы представляет собой вирусное заболевание, выбранное из группы, состоящей из менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

Вариант осуществления 11. Способ согласно варианту осуществления 4, где редкое метаболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

Вариант осуществления 12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-11, где указанное соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг.

Вариант осуществления 13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-12, где указанное соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг.

Вариант осуществления 14. Способ согласно любому из вариантов осуществления 9-13, где после введения в центральной нервной системе (ЦНС) индивидуума обнаруживается поддающееся обнаружению количество 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

Вариант осуществления 15. Способ согласно варианту осуществления 14, где указанный 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион обнаруживается в ЦНС индивидуума при экспозиции по меньшей мере приблизительно 100 мкг.ч/мл через 1 ч после перорального введения дозы указанного соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, где указанная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг.

Вариант осуществления 16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 9, 12 или 13, где заболевание или нарушение представляет собой неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD) или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Вариант осуществления 17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 9, 12 или 13, где указанное заболевание или нарушение представляет собой хроническое гранулематозное нарушение, синдром поликистоза яичников, карциному щитовидной железы, аутоиммунное нарушение щитовидной железы, аденому гипофиза, атеросклероз, гипертензию, кожное заболевание, воспаление и аутоиммунное заболевание или воспалительное респираторное заболевание.

Вариант осуществления 18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 9, 12 или 13, где митохондриальное заболевание представляет собой первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лей-подобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической

эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефалопатии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEGDEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка surfeit комплекса IV); нарушений окислительного фосфорилирования; синдрома Берта; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования ATP плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люффа; дефицита карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-CoA дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-CoA дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP); и глутаровой ацидурии типа II.

Вариант осуществления 19. Способ согласно варианту осуществления 18, где митохондриальное заболевание выбрано из группы, состоящей из синдрома Ретта; доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); дефицита комплекса I; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона и хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO).

Вариант осуществления 20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 9, 12 или 13, где митохондриальное заболевание представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтарной ацидурии; расстройств аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропионовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плечелопаточно-мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема); синдрома Ди-Джорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Тута (СМТ), и индуцированные лекарственными средствами периферические невропатии).

Вариант осуществления 21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 9-20, дополнительно включающий введение другого терапевтического средства.

Вариант осуществления 22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где не более 1% от общего количества атомов водорода на моль указанного соединения (1) имеют форму изотопа H.

Вариант осуществления 23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-22, где указанное соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят индивидууму в пероральной, интраоральной, местной, накожной, подкожной, чрескожной, внутримышечной, парентеральной, глазной, ректальной, вагинальной, ингаляционной, буккальной, сублингвальной или интраназальной дозированной форме.

Вариант осуществления 24. Способ согласно варианту осуществления 23, где дозированная форма представляет собой пероральную дозированную форму.

Вариант осуществления 25. Способ согласно варианту осуществления 24, где пероральная дозированная форма является твердой.

Вариант осуществления 26. Способ согласно варианту осуществления 25, где пероральная дозированная форма представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю или множество гранул.

Вариант осуществления 27. Способ согласно варианту осуществления 24, где пероральная дозированная форма представляет собой пероральный раствор или пероральную суспензию.

Вариант осуществления 28. Способ введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся

в этом, причем способ включает:

- (i) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;
- (ii) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (i);
- (iii) определение плазменной концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (ii);
- (iv) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, пациенту в сутки, как определяют следующим образом: в соответствии с уравнением 1:

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{C_{\text{MT}}}{PC} \right)$$

уравнение 1

где

SD представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i) в мг;

C_{MT} представляет собой C_{min} целевая в нг/мл для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-д иона;

C_{min} целевая=(целевая AUC нг.ч/мл \times 0,0341 \pm 20%) - 1104 \pm 20%; и

PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-д иона, определенную в (iii). В некоторых вариантах осуществления C_{MT} или C_{min} целевая=(целевая AUC нг.ч/мл \times 0,0341 \pm 10%) - 1104 \pm 10% в уравнении 1. В некоторых вариантах осуществления C_{MT} или C_{min} целевая=(целевая AUC нг.ч/мл \times 0,0341 \pm 5%) - 1104 \pm 5% в уравнении 1. В некоторых вариантах осуществления C_{MT} или C_{min} целевая=(целевая AUC нг.ч/мл \times 0,0341 - 1104 в уравнении 1.

Вариант осуществления 29. Способ введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

- (i) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;
- (ii) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (i);
- (iii) определение плазменной концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (ii);
- (iv) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 1:

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{C_{\text{MT}}}{PC} \right)$$

уравнение 1,

где

SD представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i), в мг;

C_{MT} представляет собой C_{min} целевая в нг/мл для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона;

C_{min} целевая=(целевая AUC нг*ч/мл \times A) + B, где A и B определяют из линейной регрессии C_{min} и AUC при пероральном введении соединения (1) человеку; и

PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, определенную в (iii).

Вариант осуществления 30. Способ согласно варианту осуществления 28 или 29, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 7 суток введения согласно (i).

Вариант осуществления 31. Способ согласно варианту осуществления 30, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 10 суток введения согласно (i).

Вариант осуществления 32. Способ согласно варианту осуществления 31, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 14 суток введения согласно (i).

Вариант осуществления 33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-32, где соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально пациенту в (i) и (iv).

Вариант осуществления 34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-33, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в сутки в (i) и (iv).

Вариант осуществления 35. Способ согласно варианту осуществления 34, где пациенту вводят от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в сутки в (i).

Вариант осуществления 36. Способ согласно варианту осуществления 35, где пациенту вводят от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в сутки в (i).

Вариант осуществления 37. Способ согласно варианту осуществления 29, где пациенту вводят перерасчитанное количество гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в сутки в (iv).

Вариант осуществления 38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-33, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в (i) и (iv) в качестве суспензии, содержащей приблизительно 5-15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

Вариант осуществления 39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-38, где пациент имеет заболевание или нарушение.

Вариант осуществления 40. Способ лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента, и:

(a) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(b) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{min ss}$) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; или

(c) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 100 до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (c) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту каждые сутки.

Вариант осуществления 41. Способ согласно варианту осуществления 40, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 100 до приблизительно 300 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 42. Способ согласно варианту осуществления 41, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 150 до приблизительно 250 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 43. Способ согласно варианту осуществления 42, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 175 до приблизительно 225 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 44. Способ согласно варианту осуществления 43, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-44, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 2306 до приблизительно 9126 нг/мл.

Вариант осуществления 46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-45, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 5000 до приблизительно 6500 нг/мл.

Вариант осуществления 47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-46, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 5500 до приблизительно 6000 нг/мл.

Вариант осуществления 48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-47, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 5716 нг/мл.

Вариант осуществления 49. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-48, где AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере семи суток.

Вариант осуществления 50. Способ согласно варианту осуществления 49, где AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере десяти суток.

Вариант осуществления 51. Способ согласно варианту осуществления 50, где AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере четырнадцати суток.

Вариант осуществления 52. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-51, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту,

нуждающемуся в этом.

Вариант осуществления 53. Способ согласно варианту осуществления 52, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диола вводят пациенту в качестве суспензии, содержащей приблизительно 5-15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диола на мл.

Вариант осуществления 54. Способ согласно любому из вариантов осуществления 39-53, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из заболевания или нарушения центральной нервной системы, митохондриального заболевания, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания и воспалительного респираторного заболевания.

Вариант осуществления 55. Способ согласно варианту осуществления 54, где нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга, травматического повреждения головного мозга и редкого метаболического заболевания.

Вариант осуществления 56. Способ согласно варианту осуществления 55, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкодистрофии, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии и болезни двигательного нейрона.

Вариант осуществления 57. Способ согласно варианту осуществления 56, где лейкодистрофия представляет собой аденолейкодистрофию (ALD или X-ALD).

Вариант осуществления 58. Способ согласно варианту осуществления 56, где дегенеративная атаксия представляет собой атаксию Фридрейха.

Вариант осуществления 59. Способ согласно варианту осуществления 56, где болезнь двигательного нейрона выбрана из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Туа, синдрома Гийена-Барре и аденомиелоневропатии (AMN).

Вариант осуществления 60. Способ согласно варианту осуществления 55, где нарушение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции.

Вариант осуществления 61. Способ согласно варианту осуществления 55, где нарушение центральной нервной системы представляет собой вирусное заболевание, выбранное из группы, состоящей из менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

Вариант осуществления 62. Способ согласно варианту осуществления 55, где редкое метаболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из органических ацидезий, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

Вариант осуществления 63. Способ согласно варианту осуществления 54, где заболевание или нарушение представляет собой неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD) или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Вариант осуществления 64. Способ согласно варианту осуществления 54, где указанное заболевание или нарушение представляет собой хроническое гранулематозное нарушение, синдром поликистоза яичников, карциному щитовидной железы, аутоиммунное нарушение щитовидной железы, аденому гипофиза, атеросклероз, гипертензию, кожного заболевания, воспаление и аутоиммунное заболевание, или воспалительное респираторное заболевание.

Вариант осуществления 65. Способ согласно варианту осуществления 54, где митохондриальное заболевание представляет собой первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лей-подобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефалопатии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEG-

DEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка surfeit комплекса IV); нарушенный окислительного фосфорилирования; синдрома Берта; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования АТФ плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люффа; дефицита карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-CoA дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-CoA дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP); и глутаровой ацидурии типа II.

Вариант осуществления 66. Способ согласно варианту осуществления 65, где митохондриальное заболевание выбрано из группы, состоящей из состоящей из синдрома Ретта; доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); дефицита комплекса I; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона и хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO).

Вариант осуществления 67. Способ согласно варианту осуществления 54, где митохондриальное заболевание представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтранной ацидурии; расстройств аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропионовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плечелопаточно-мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема); синдрома Диджорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Тута (СМТ), и индуцированные лекарственными средствами периферические нейропатии).

Вариант осуществления 68. Пероральная дозированная форма, содержащая эффективное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективное количество обеспечивает следующее:

(a) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 34 [до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(b) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{min ss}$) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; или

(c) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 34 [до приблизительно 300 мкг.ч/мл и $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (c) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

Вариант осуществления 69. Пероральная дозированная форма согласно варианту осуществления 68, содержащая от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 70. Пероральная дозированная форма согласно варианту осуществления 68 или 69, содержащая от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 71. Пероральная дозированная форма согласно любому из вариантов осуществления 68-70, где пероральная дозированная форма является твердой.

Вариант осуществления 72. Пероральная дозированная форма согласно варианту осуществления 71, где пероральная твердая дозированная форма представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю или мно-

жество гранул.

Вариант осуществления 73. Пероральная дозированная форма согласно любому из вариантов осуществления 68-70, где пероральная дозированная форма представляет собой пероральный раствор или пероральную суспензию.

Настоящее изобретение относится к следующим конкретным "вариантам осуществления применения", касающимся соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения заболевания или нарушения, или для введения терапевтически эффективного количества этого лекарственного средства и/или 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту.

Вариант осуществления применения 1. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту.

Вариант осуществления применения 2. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 1, где экспозиция указанного 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона и соединения (1) в плазме пациента имеет соотношение приблизительно 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион:соединение (1)).

Вариант осуществления применения 3. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения у индивидуума, где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени, неалкогольного стеатогепатита, хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания, воспалительного респираторного заболевания и митохондриального заболевания.

Вариант осуществления применения 4. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 3, где нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга, травматического повреждения головного мозга и редкого метаболического заболевания.

Вариант осуществления применения 5. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 4, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкодистрофии, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии и болезни двигательного нейрона.

Вариант осуществления применения 6. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 5, где лейкодистрофия представляет собой аденолейкодистрофию (ALD или X-ALD).

Вариант осуществления применения 7. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 5, где дегенеративная атаксия представляет собой атаксию Фридрейха.

Вариант осуществления применения 8. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 5, где болезнь двигательного нейрона выбрана из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Тута, синдрома Гийена-Барре и аденомиелоневропатии (AMN).

Вариант осуществления применения 9. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 4, где нарушение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции.

Вариант осуществления применения 10. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 4, где нарушение центральной нервной системы представляет собой вирусное заболевание, выбранное из группы, состоящей менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

Вариант осуществления применения 11. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 4, где редкое метаболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из органический ацидемий, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

Вариант осуществления применения 12. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль

для применения согласно любому из вариантов осуществления 3-11, где указанное соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг.

Вариант осуществления применения 13. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 3-12, где указанное соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг.

Вариант осуществления применения 14. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 9-13, где после введения в центральной нервной системе (ЦНС) индивидуума обнаруживается поддающееся обнаружению количество 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

Вариант осуществления применения 15. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 14, где указанный 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион обнаруживается в ЦНС индивидуума при экспозиции по меньшей мере приблизительно 100 мкг.ч/мл через 1 ч после перорального введения дозы указанного соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, где указанная доза составляет от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг.

Вариант осуществления применения 16. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 9, 12 или 13, где заболевание или нарушение представляет собой неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD) или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Вариант осуществления применения 17. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 9, 12 или 13, где указанное заболевание или нарушение представляет собой хроническое гранулематозное нарушение, синдром поликистоза яичников, карциному щитовидной железы, аутоиммунное нарушение щитовидной железы, аденому гипофиза, атеросклероз, гипертензию, кожное заболевание, воспаление и аутоиммунное заболевание или воспалительное респираторное заболевание.

Вариант осуществления применения 18. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 9, 12 или 13, где митохондриальное заболевание представляет собой первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лей-подобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефалопатии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEGDEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка surfeit комплекса IV); нарушений окислительного фосфорилирования; синдрома Берта; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования АТФ плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люфта; дефицита карнитинпальмитойлтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-СоА дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-СоА дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-СоА дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-СоА дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-СоА дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-СоА дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP); и глутаровой ацидурии типа II.

Вариант осуществления применения 19. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 18, где митохондриальное заболевание выбрано из группы, состоящей из синдрома Ретта; доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); дефицита комплекса I; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; митохондриальной

энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона и хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO).

Вариант осуществления применения 20. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 9, 12 или 13, где митохондриальное заболевание представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтарной ацидурии; расстройств аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропионовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плечелопаточно-мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема); синдрома Ди-Джорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Тута (СМТ), и индуцированные лекарственными средствами периферические невропатии).

Вариант осуществления применения 21. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления применения 9-20, дополнительно включающего введение другого терапевтического средства.

Вариант осуществления применения 22. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где не более 1% от общего количества атомов водорода на моль указанного соединения (1) имеют форму изотопа ^2H .

Вариант осуществления применения 23. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-22, где указанное соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят индивидууму в пероральной, интраоральной, местной, накожной, подкожной, чрескожной, внутримышечной, парентеральной, глазной, ректальной, вагинальной, ингаляционной, буккальной, сублингвальной или интраназальной дозированной форме.

Вариант осуществления применения 24. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 23, где дозированная форма представляет собой пероральную дозированную форму.

Вариант осуществления применения 25. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 24, где пероральная дозированная форма является твердой.

Вариант осуществления применения 26. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 25, где пероральная дозированная форма представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю или множество гранул.

Вариант осуществления применения 27. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 24, где пероральная дозированная форма представляет собой пероральный раствор или пероральную суспензию.

Вариант осуществления применения 28. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(i) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(ii) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (i);

(iii) определение плазменной концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (ii);

(iv) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, пациенту в сутки, как определяют следующим образом:

в соответствии с уравнением 1

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{CMT}{PC} \right)$$

уравнение 1

где

SD представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i) в мг;

CMT представляет собой C_{\min} целевая в нг/мл для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона;

C_{\min} целевая=(целевая AUC нг.ч/мл \times 0,0341 \pm 20%) - 1104 \pm 20%; и

РС представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, определенную в (iii). В некоторых вариантах осуществления СМТ или $C_{\min \text{ целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 10\%) - 1104 \pm 10\%$ в уравнении 1. В некоторых вариантах осуществления СМТ или $C_{\min \text{ целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 5\%) - 1104 \pm 5\%$ в уравнении 1. В некоторых вариантах осуществления СМТ или $C_{\min \text{ целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341 - 1104)$ в уравнении 1.

Вариант осуществления применения 29. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 28, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 7 суток введения согласно (i).

Вариант осуществления применения 30. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 29, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 10 суток введения согласно (i).

Вариант осуществления применения 31. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 30, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 14 суток введения согласно (i).

Вариант осуществления применения 32. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 28-31, где соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально пациенту в (i) и (iv).

Вариант осуществления применения 33. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 28-32, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в сутки в (i) и (iv).

Вариант осуществления применения 34. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 33, где пациенту вводят от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в сутки в (i) и целевая AUC составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления применения 35. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 34, где пациенту вводят от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в сутки в (i) и целевая AUC составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления применения 36. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно вариантам осуществления применения 28 или 33-35, где пациенту вводят пероральное количество гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в сутки в (iv).

Вариант осуществления применения 37. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 28-32, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в (i) и (iv) в качестве суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

Вариант осуществления применения 38. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 28-37, где пациент имеет заболевание или нарушение.

Вариант осуществления применения 39. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболевания или нарушения у пациента, где соединение (1) метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента, и:

(a) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(b) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{\min \text{ ss}}$) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; или

(c) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{\min \text{ ss}}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{\min \text{ ss}}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{\min \text{ ss}}$ согласно (c) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

Вариант осуществления применения 40. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 39, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно

но 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления применения 41. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 40, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 150 мкг.ч/мл до приблизительно 250 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления применения 42. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 41, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 175 мкг.ч/мл до приблизительно 225 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления применения 43. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 42, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления применения 44. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 39-43, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 2306 до приблизительно 9126 нг/мл.

Вариант осуществления применения 45. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 39-44, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 5000 до приблизительно 6500 нг/мл.

Вариант осуществления применения 46. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 39-45, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 5500 до приблизительно 6000 нг/мл.

Вариант осуществления применения 47. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 39-46, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 5716 нг/мл.

Вариант осуществления применения 48. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 39-47, где AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере семи суток.

Вариант осуществления применения 49. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 48, где AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере десяти суток.

Вариант осуществления применения 50. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 49, где AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере четырнадцати суток.

Вариант осуществления применения 51. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 39-50, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

Вариант осуществления применения 52. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 51, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в качестве суспензии, содержащей приблизительно 5-15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

Вариант осуществления применения 53. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 38-52, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из заболевания или нарушения центральной нервной системы, митохондриального заболевания, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания и воспалительного респираторного заболевания.

Вариант осуществления применения 54. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 53, где нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга, травматического повреждения головного мозга и редкого метаболического заболевания.

Вариант осуществления применения 55. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль

для применения согласно варианту осуществления применения 54, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкодистрофии, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии и болезни двигательного нейрона.

Вариант осуществления применения 56. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 55, где лейкодистрофия представляет собой аденолейкодистрофию (ALD или X-ALD).

Вариант осуществления применения 57. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 55, где дегенеративная атаксия представляет собой атаксию Фридрейха.

Вариант осуществления применения 58. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 55, где болезнь двигательного нейрона выбрана из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Тута, синдрома Гийена-Барре и аденомиелоневропатии (AMN).

Вариант осуществления применения 59. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 54, где нарушение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции.

Вариант осуществления применения 60. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 54, где нарушение центральной нервной системы представляет собой вирусное заболевание, выбранное из группы, состоящей из менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

Вариант осуществления применения 61. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 54, где редкое метаболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из органической ацидемии, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

Вариант осуществления применения 62. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 53, где заболевание или нарушение представляет собой неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD) или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Вариант осуществления применения 63. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 53, где указанное заболевание или нарушение представляет собой хроническое гранулематозное нарушение, синдром поликистоза яичников, карциному щитовидной железы, аутоиммунное нарушение щитовидной железы, аденому гипофиза, атеросклероз, гипертензию, кожное заболевание, воспаление и аутоиммунное заболевание, или воспалительное респираторное заболевание.

Вариант осуществления применения 64. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 53, где митохондриальное заболевание представляет собой первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лей-подобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефалопатии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEGDEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка surfeit комплекса IV); нарушений окислительного фосфорилирования; синдрома Берга; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования ATP плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением

ствола головного мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люффа; дефицита карнитинпальмитилтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-CoA дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-CoA дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP); и глутаровой ацидурии типа II.

Вариант осуществления применения 65. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 64, где митохондриальное заболевание выбрано из группы, состоящей из состоящей из синдрома Ретта; доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); дефицита комплекса I; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона и хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO).

Вариант осуществления применения 66. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления применения 53, где митохондриальное заболевание представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтарной ацидурии; расстройств аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропионовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плечелопаточно-мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема); синдрома Ди-Джорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Тута (СМТ), и индуцированные лекарственными средствами периферические невропатии).

Вариант осуществления применения 67. Пероральная дозированная форма, содержащая эффективное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемая соль, где эффективное количество обеспечивает следующее:

(a) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 34 до приблизительно 300 мкг·ч/мл;

(b) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{min ss}$) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл или

(c) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 34 до приблизительно 300 мкг·ч/мл и $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (c) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

Вариант осуществления применения 68. Пероральная дозированная форма согласно варианту осуществления применения 67, содержащая от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления применения 69. Пероральная дозированная форма согласно варианту осуществления применения 67 или 68, содержащая от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления применения 70. Пероральная дозированная форма согласно любому из вариантов осуществления применения 67-69, где пероральная дозированная форма является твердой.

Вариант осуществления применения 71. Пероральная дозированная форма согласно варианту осуществления применения 70, где пероральная твердая дозированная форма представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю или множество гранул.

Вариант осуществления применения 72. Пероральная дозированная форма согласно любому из вариантов осуществления применения 67-69, где пероральная дозированная форма представляет собой пероральный раствор или пероральную суспензию.

Примеры

Способы лечения или предупреждения и применения, описанные в настоящем описании, далее подробно описаны с помощью следующих примеров. Эти примеры предоставлены только для цели иллю-

страции и варианты осуществления, описанные в настоящем описании, никоим образом не следует истолковывать как ограниченные этими примерами. Вместо этого, следует истолковывать, что варианты осуществления охватывают любые и все изменения, которые станут очевидными из указаний, приведенных в настоящем описании.

Пример 1.

Метаболизм 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (М-III) в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (М-IV)

Фармакокинетику в плазме 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (М-III) и 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (М-IV) определяли у самцов мышей C57BL/6 после однократного перорального введения дозы (50 мг/кг) М-III.

Девяти животным перорально вводили суспензионный состав М-III в 0,1% Tween 80 и 99,9% NaСМС в воде (0,5% мас./об.) в дозе 50 мг/кг. Объем дозирования составлял 10 мл/кг. Взятие образцов крови проводили в группе из трех мышей в каждый момент времени в маркированную микроцентрифужную пробирку, содержащую раствор К₂EDТА в качестве антикоагулянта, в моменты времени до дозирования, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч. Образцы плазмы отделяли центрифугированием от цельной крови и хранили при температуре ниже -70±10°C до биоанализа. Все образцы обрабатывали для анализа посредством преципитации белка с использованием ацетонитрила и анализировали с использованием подходящего способа LC-MS/MS (LLOQ=2,46 нг/мл для М-III и 2,49 нг/мл для М-IV). Фармакокинетические параметры вычисляли с использованием инструмента для некомпартментного анализа от Phoenix WinNonlin® (Version 6.3).

Профили средняя концентрация в плазме-время для М-III и М-IV после однократного перорального введения дозы М-III самцам мышей C57BL/6 (Доза: 50 мг/кг) представлены на фиг. 1. Как можно видеть на фиг. 1, после перорального введения М-III метаболизируется в М-IV. С точки зрения экспозиции (AUC), М-IV составляет приблизительно 75% от общей экспозиции и М-III составляет приблизительно 25% от общей экспозиции.

Пример 2.

Фармакокинетику в плазме 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (М-III) и 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (М-IV) определяли у самцов мышей C57BL/6 после однократной пероральной дозы (4,5 мг/кг) либо М-III, либо MIN-102 (гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона).

Животным перорально вводили суспензионный состав либо М-III, либо MIN-102 в 0,1% Tween 80 и 99,9% NaСМС в воде (0,5% мас./об.) в дозе 4,5 мг/кг. Взятие образцов крови проводили в группе из трех мышей в каждый момент времени в маркированную микроцентрифужную пробирку, содержащую раствор К₂EDТА в качестве антикоагулянта, в моменты времени до дозирования, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч. Образцы плазмы отделяли центрифугированием от цельной крови и хранили при температуре ниже -70±10°C до биоанализа. Все образцы обрабатывали для анализа посредством преципитации белка с использованием ацетонитрила и анализировали с использованием подходящего способа LC-MS/MS (LLOQ=2,46 нг/мл для М-III и 2,49 нг/мл для М-IV). Фармакокинетические параметры вычисляли с использованием инструмента для некомпартментного анализа от Phoenix WinNonlin® (Version 6.3).

Проценты системной экспозиции (AUC) М-III и М-IV после однократного перорального введения дозы либо MIN-102, либо М-III самцам мышей (доза: 4,5 мг/кг) представлены на фиг. 2. Как можно видеть на фиг. 2, М-III метаболизируется в М-IV и М-IV метаболизируется в М-III после перорального введения. С точки зрения экспозиции (AUC), М-IV соответствует приблизительно 62 и 75% от общей экспозиции и М-III соответствует приблизительно 38% и 27% от общей экспозиции после введения либо MIN-102, либо М-III.

Пример 3.

Фармакокинетику в плазме 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (М-III; М3) и 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (М-IV; М4) определяли у самцов Sprague Dawley после однократного перорального введения дозы (10 мг/кг) либо М-III, либо MIN-102.

Шести животным перорально дозировали суспензионный состав либо М-III, либо MIN-102 в 0,1% Tween 80 и 99,9% СМС (0,5% масс/об, раствор в воде RO) в дозе 10 мг/кг.

Объем дозирования составлял 10 мл/кг. Взятие образцов крови (приблизительно 60 мкл) проводили из ретроорбитального сплетения трех крыс через 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч (IV) и в момент времени до введения дозы, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч. Взятие образцов крови проводили в маркированную микроцентрифужную пробирку, содержащую раствор К₂EDТА (20% раствор К₂EDТА) в качестве антикоагулянта. Из крови сразу получали плазму посредством центрифугирования при 4000 об/мин в течение 10 мин при 4±2°C и хранили при температуре ниже -70°C до биоанализа.

Концентрации М-III и М-IV в образцах плазмы определяли с использованием подходящего способа

LC-MS/MS. Для оценки фармакокинетических параметров использовали модуль некомпартментного анализа в Phoenix WinNonlin® (Version 6.3). Наблюдаемыми величинами были пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и время до пиковых концентраций в плазме (T_{max}). Площади под кривой концентрация-время (AUC_{last} и AUC_{inf}) вычисляли с использованием линейного правила трапеций.

Проценты системной экспозиции (AUC) М-III и М-IV после однократного перорального введения дозы либо MIN-102, либо М-III самцам крыс (доза: 10 мг/кг) представлены на фиг. 3. Как можно видеть на фиг. 3, М-III метаболизируется в М-IV и М-IV метаболизируется в М-III после перорального введения. С точки зрения экспозиции (AUC), М-IV составляет приблизительно 58 и 48% от общей экспозиции и М-III составляет приблизительно 42 и 53% от общей экспозиции после введения либо MIN-102, либо М-III.

Пример 4.

Данные исследования с многократной возрастающей дозой (MAD) для гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у человека в дозе 135 мг и 270 мг подтвердили, что не происходило изменения клиренса с течением времени. В случае 135 мг среднюю $AUC_{0-tau_{ss}}$ (% CV) (135 мкг.ч/мл (20)) и $C_{max_{ss}}$ (% CV) (9488 нг/мл (17)) определяли в стационарном состоянии на 8 сутки, и в случае 270 мг среднюю $AUC_{0-tau_{ss}}$ (% CV) (299 мкг.ч/мл (21)) и $C_{max_{ss}}$ (% CV) (17200 нг/мл (18)) определяли в стационарном состоянии на 8 сутки.

Данные исследования MAD на 8 сутки показали, что $C_{min_{ss}}$ и AUC_{ss} коррелировали, как показано на фиг. 4. Уравнение, описывающее кривую наилучшей аппроксимации, указывает на то, что $C_{min_{ss}}$, ассоциированная с целевой AUC_{ss} (200 мкг.ч/мл) для достижения эффекта, составляет 5716 нг/мл.

Среди всех исследований возрастающей дозы у человека, увеличение дозы линейно связано с увеличением AUC. Вследствие межиндивидуальной вариабельности клиренса необходимо выбирать начальную дозу, которая не превышает в значительной степени целевую AUC_{ss} 200 мкг.ч/мл.

Данные PK из исследования MAD использовали для получения начальной дозы, которая наиболее вероятно не вызовет токсичности или неблагоприятных явлений у индивидуума. Была выбрана доза 150 мг, поскольку она может обеспечить геометрическое среднее значение AUC_{tau} 167 мкг.ч/мл SD 33 с 95% доверительным интервалом 102-232 мкг.ч/мл. В этой дозе приблизительно у 75% пациентов она составляет менее 200 мкг.ч/мл и маловероятно, что у какого-либо из пациентов она превысит 240 мкг.ч/мл.

После дозирования в течение 2 недель проводят взятие образцов плазмы для определения $C_{min_{ss}}$ от каждого пациента, и результат используют для коррекции дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона с использованием уравнения 2:

$$\text{новое количество в мг} = 150 \times \left(\frac{5716}{PC} \right) \quad \text{Уравнение 2,}$$

где PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

Дозировка суспензии составляет 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл и, таким образом, новую дозу округляют до ближайшей 0,1 мл.

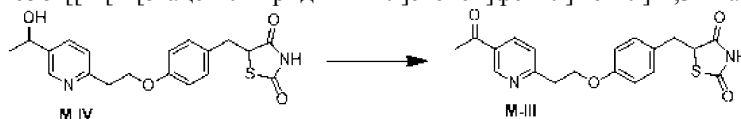
Пример 5. Вычисление дозы 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона для человека

Подходящую дозу 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для человека с массой тела 70 кг экстраполировали из исследований метаболизма, описанных в примере 1. После введения 50 мг/кг 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона мышам AUC_{inf} составляла 337 мкг.ч/мл.

Может предположить, что зависимость доза-экспозиция является линейной. Минимальная экспозиция гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет 130 мкг.ч/мл у мышей, что соответствует введению 50 мг/кг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона мышам. Следовательно, доза для достижения этой экспозиции составляет 19 мг/кг.

Эквивалентная доза для человека (HED) может быть вычислена следующим образом: $19 \text{ мг/кг} \times 0,08 = 1,52 \text{ мг/кг}$ массы тела. Для человека с массой тела 70 кг доза может составить 100 мг.

Пример 6. Синтез 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона



Начальное соединение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (М-IV) можно получать, как описано в WO 2015/150476 A1.

5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (М-III) получали из 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (М-IV) следующим образом:

РСС (хлорхромат пиридиния) (641 мг, 2,97 ммоль, 2 экв.) добавляли к раствору соединения М-IV (554 мг, 1,49 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После того, как исходный материал был израсходован согласно TLC, реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали на ротационном испарителе до минимального объема, концентрат разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), а затем рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол) с получением желаемого соединения М-III в виде белого твердого вещества.

Спектры ^1H -ЯМР регистрировали на 400-МГц спектрометре Varian NMR с использованием DMSO-d_6 в качестве растворителя.

Анализ соединений посредством LC-MS проводили с использованием следующего способа:

Колонка: Agilent Zorbax 3,5 μm , SB-C8 (4,6×75 мм); длина волны: 210/254 нм; скорость потока: 1 мл/мин; время прогона: 7 мин; время и градиент подвижной фазы (время в мин/В): 0/5, 3,5/90, 5/90, 5,5/5, 7/5 [В: ацетонитрил; А: муравьиная кислота (0,1% в воде)]; масс-спектрометрия: мультирежимный Agilent с одной квадрупольной линзой-APCI-ESI.

Выход: 349 мг (63%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371,1; $t_R=4,02$ мин;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,00 (с, 1H), 9,06 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=8,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,88-4,84 (м, 1H), 4,36 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,31 (м, 1H, сливающийся с пиком от H-O-D), 3,26 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,60 (с, 3H).

Пример 7. Оценка активности MIN-102 в отношении ингибирования митохондриального переносчика пирувата (MPC).

Анализ BRET

Для мониторинга активности MPC в реальном времени, т.е. активности ингибирования MPC (IC_{50}) использовали анализ BRET после трансфекции соответствующих химерных белков в клетки HEK, как описано в Comran et al., *Molecular Cell* 59:491-501 (2015).

MPC представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: MPC1 и MPC2. MPC1 и MPC2 взаимодействуют с образованием активного переносчика. В этом анализе проводили слияние MPC2 с Rluc8 (Donor) и MPC1 с Venus (Acceptor). Эти химерные белки стабильно экспрессировали в клетках HEK. Активность BRET определяли после добавления коэлютеразина в культуральную среду. Коэлютеразин проникает в клетки и в контакте с люциферазой Rluc8 испускает свет, который активирует испускание флуоресценции акцептором при условии, что расстояние между донором и акцептором составляет <100 нм. Если расстояние между донором и акцептором составляет >100 нм, активность BRET не определяется. Уровень активности BRET отражает изменение конформации MPC: она является высокой, когда переносчик находится в закрытой конформации, низкой, когда переносчик находится в покое, и промежуточной, когда он транспортирует пируват. В этом случае активность BRET представляет собой среднюю величину между величиной BRET, когда переносчик находится в покое (максимальное расстояние между донором и акцептором) и величиной BRET, когда он является закрытым (кратчайшее расстояние между донором и акцептором).

Использовали широкий диапазон концентраций каждого из тестируемых соединений от 1 нМ до 100 мкМ. Кривые доза-эффект для тестируемых соединений MIN-102 и пиоглитазона представлены на фиг. 5.

Активность BRET, измеренную для каждого из тестируемых соединений, сравнивали с активностью BRET, полученной, когда клетки HEK инкубировали в PBS (состояние покоя) и в PBS+пируват, что соответствует промежуточной величине между состоянием покоя и закрытым состоянием (максимальное закрытие достигалось посредством UK5099). В табл. 1 ниже приведены величины IC_{50} для тестируемых соединений МИН-1202, пиоглитазона, розиглитазона и UK5099, полученные в анализе BRET, описанном выше.

Таблица 1

Соединение	IC_{50}
MIN-102	4,1 мкМ
Розиглитазон	2 мкМ
UK5099	17 нМ
Пиоглитазон	>100 мкМ

MIN-102 ингибирует активность MPC в анализе BRET с величиной IC_{50} 4,1 мкМ. Активность MIN-102 является несколько более низкой, чем активность розиглитазона ($\text{IC}_{50}=2$ мкМ). Таким образом, MIN-

102 является ингибитором MPC с IC_{50} 4,1 мкМ, в то время как пиоглитазон не ингибирует MPC с величиной IC_{50} более 100 мкМ.

Митохондриальное дыхание

Для определения того, имеет ли MIN-102 какой-либо эффект на опосредуемое пируватом митохондриальное дыхание использовали устройства для анализа внеклеточных потоков Seahorse, как описано в Comran et al. Эксперименты с

Seahorse проводили для следующих клеточных линий: HeLa (рак шейки матки), A549 (клетки рака легкого), MDA MB 231 дикого типа и MDA MB 231 с делецией MPC2, вызывающей инактивацию MPC (MDA MB231 KO). Клетки MDA MB231 представляют собой клетки эпителиального рака молочной железы. Клетки инкубировали с возрастающими концентрациями соединений в течение одного часа при 37°C, а затем проводили измерение скорости потребления кислорода (OCR). Устройство для анализа Seahorse позволяет измерение базальное и максимальное дыхание, определяемое при деполяризации с использованием 1 мкМ СССР. Результаты представлены на фиг. 4 и 5.

Эффекты MIN-102 на скорости потребления кислорода (OCR) определяли в клетках HeLa (фиг. 4A) и клетках A549 (фиг. 4B) в репрезентативном эксперименте с $n=3$. Величины OCR выражали в качестве соотношений OCR в присутствии различных концентраций соединений относительно OCR только в PBS. IC_{50} в обеих клеточных линиях составляла приблизительно 5 мкМ.

На фиг. 5 представлены эффекты MIN-102 на клетки MDA MB231 дикого типа (фиг. 5A) и клетки MDA MB231 KO (фиг. 5B). В клетках KO удален ген MPC2 и, таким образом, они не демонстрируют активности MPC. На верхней панели представлен репрезентативный эксперимент для клеточных линий либо дикого типа (WT), либо с KO. На нижней панели представлены средние величины максимальной OCR в 3 различных экспериментах. Величины OCR выражали в качестве соотношений OCR в присутствии различных концентраций тестируемого соединения относительно OCR в PBS отдельно.

Заключение

MIN-102 ингибирует активность MPC с величиной IC_{50} 4,1 мкМ и ингибирует потребление кислорода зависимым от MPC образом. Действительно, MIN-102 не ингибирует потребление кислорода, когда активность MPC генетически устранена, подтверждая что MIN-102 является специфическим ингибитором MPC. Ингибиторная активность MIN-102 в отношении MPC является низкой по сравнению с активностью UK5099 ($IC_{50}=17$ нМ), химического соединения, являющегося мощным ингибитором MPC, и является несколько более низкой, но в том же диапазоне, что и активность розиглитазона ($IC_{50}=2$ мкМ). MIN-102 является значительно более эффективным, чем пиоглитазон.

На основе результатов можно сделать заключение, что MIN-102 может обеспечить значительно лучшее лечение, чем пиоглитазон, для заболеваний, при которых модифицируются энергетические потребности.

Пример 8. MIN-102 значительно увеличивает уровни адипонектина в плазме

Митохондриальная функция связана с синтезом адипонектина в адипоцитах, и митохондриальная дисфункция в жировой ткани может объяснить снижение уровня адипонектина в плазме при ожирении. Снижение митохондриальной функции активирует серию механизмов, вовлекающих ER-стресс, JNK и ATF3, для снижения синтеза адипонектина. См., Eun Hee Koh et al., *Diabetes* 56(12):2973-2981 (2007). Кроме того, уровни рецепторов адипонектина в печени снижены у пациентов с NASH и у мышей с нокаутом адипонектина развивается более выраженный фиброз печени по сравнению с животными дикого типа, в то время как опосредуемая аденовирусом сверхэкспрессия адипонектина смягчает повреждение печени у мышей дикого типа (см., например, Kamada et al., *Gastroenterology* 125:1796-1807 (2003)).

Оценку эффекта MIN-102 на адипонектин проводили у крыс Sprague Dawley дикого типа в качестве показателя задействования PPAR-гамма. Крысам вводили в течение 7 суток возрастающие дозы MIN-102 в количестве 54 мг/кг/сутки. Плазму получали через 1 ч после последнего введения MIN-102. Уровни адипонектина измеряли посредством ELISA. Результаты представлены в качестве среднего значения+стандартная ошибка среднего значения для $n=8$. Данные анализировали с использованием критерия Крускала-Уоллиса, а затем апостериорного критерия против группы носителя (****, $p < 0,0001$).

Как показано на фиг. 8, введение MIN-102 значительно увеличивало уровни адипонектина. Таким образом, на основе этих данных можно сделать заключение, что, поскольку введение MIN-102 значительно повышает уровни адипонектина, MIN-102 также мог корректировать дефицит адипонектина, наблюдаемый у пациентов, страдающих от митохондриального заболевания.

Пример 9. Эффекты MIN-102 у мышей, которых кормили рационом с дефицитом метионина и холина

Профилактические эффекты MIN-102 оценивали в модели NASH на мышях с рационом с дефицитом метионина и холина (MCD) в течение 7 недель (Verdelho Machado et al.). После периода акклиматизации самцов мышей C57BL6/J ($n=20$) взвешивали и случайным образом распределяли на 2 однородных группы лечения на основе массы тела ($n=10$ /группа), переводили на рацион MCD, и проводили пероральное введение BID носителя или MIN-102 в течение 7 недель.

MIN-102 дозировали в количестве 62,5 мг/кг BID перорально посредством принудительного скарм-

ливания.

Когда мышей C57BL6/J кормили кормом MCD, у них быстро развивался стеатоз, воспаление и фиброз печени с сопутствующим повышением уровней аланинтрансаминазы (ALT)/аспартатаминотрансферазы (AST) в плазме.

Материалы и способы

После периода акклиматизации самцов мышей C57BL6/J (n=20) взвешивали и случайным образом распределяли на 2 однородных группы лечения на основе массы тела (n=10/группа), переводили на рацион MCD, и проводили пероральное введение BID носителя или MIN-102 (125 мг/кг/сутки) в течение 7 недель. Массу тела измеряли 3 раза/неделя до конца экспериментальной фазы.

После диеты/лечения в течение 7 недель мышей взвешивали и им проводили введение ~08:00, а затем проводили взятие крови (максимальный объем/EDTA) в ~13:00. Затем плазму сразу выделяли и хранили при -80°C перед анализом ALT и AST в плазме. Оставшийся объем плазмы хранили при -80°C для конечного дополнительного анализа.

После взятия крови мышей умерщвляли путем смещения шейных позвонков под анестезией изофлураном и обескровливали с использованием стерильного физиологического раствора.

Использовали оценочную систему для NAFLD (NAS), адаптированную из Kleiner et al. (Hepatology. 41(6): 1313-1321 (2005)) с использованием критериев, описанных в табл. 1 ниже:

Таблица 2. Оценочная система для NAFLD ("NAS")

Показатель	Стеатоз	Воспаление	Фиброз	Баллонирование гепатоцитов
0	<5% паренхимы печени	Без очагов	Нет	Нет
1	5-33% паренхимы печени	<2 очагов в поле 20x	Зона 3 или перисинусоидальный фиброз	От минимального до слабого с вовлечением менее 3 гепатоцитов на поле
2	34-66% паренхимы печени	2-4 очага в поле 20x	Как для степени 1 и портальный фиброз	Умеренное многоочаговое с вовлечением более 3 гепатоцитов на поле
3	>66% паренхимы печени	>4 очагов в поле 20x	Как для степени 2 и мостовидный фиброз	Выраженное многоочаговое с вовлечением большого количества гепатоцитов
4	Не применимо	Не применимо	Цирроз	Не применимо
	применимо			

Некоторые другие гистопатологические наблюдения, описанные для клинических случаев у человека и первоначально указанные в оценочной системе NAS, опубликованной Kleiner et al., не наблюдались в этом исследовании на животных, такие как липогранулема, ацидофильные тельца, мегамитохондрии и пигментированные макрофаги. Таким образом, было решено не включать их в оценочную систему, описанную выше. Индивидуальный общий показатель NAS для мышей вычисляли для каждого животного путем суммирования показателя для (1) печеночно-клеточного стеатоза, (2) воспаления печени, (3) долевого фиброза и (4) баллонирования гепатоцитов.

Результаты

Как и ожидалось, мыши на рационе MCD продемонстрировали значительное снижение массы тела. Однако мыши, которым вводили MIN-102, продемонстрировали менее выраженное снижение массы тела с 14 по 50 сутки, что привело к значимым отличиям между 30 и 50 сутками.

Также как и ожидалось, рацион MCD привел к очень высоким уровням ALT и AST в плазме (средние значения 480 Е/л и 455 Е/л, соответственно) в конце лечения. Лечение посредством MIN-102 значительно снижало уровни как ALT, так и AST в плазме на 78 и 55% соответственно (в обоих случаях $p < 0,01$ против носителя).

Мыши, которым вводили MIN-102, не продемонстрировали изменения уровней холестерина в печени, а продемонстрировали значительное снижение уровней триглицеридов в печени на 92% ($p < 0,001$ против носителя).

Гистологический анализ проводили (окрашивание масляным красным O, H&E и Sirius Red) для оценочной системы для NAFLD (NAS) в отношении стеатоза печени, воспаления, фиброза и баллонирования гепатоцитов.

Средние показатели NAS для групп составляли $3,40 \pm 0,3$ и $0,44 \pm 0,1$ в группах носителя и MIN-102, соответственно ($p < 0,001$ против носителя). Выраженное снижение показателя NAS было связано со снижением показателя стеатоза ($p < 0,001$ против носителя), что было подтверждено посредством чрезвычайно низкого % окрашивания масляным красным о по сравнению с носителем ($p < 0,001$) и полным исчезновением воспаления.

В заключение, настоящее исследование демонстрирует выраженное снижение стеатоза печени и воспаления у мышей MCD, которым вводили MIN-102.

Пример 10. Фармакокинетика в плазме 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона (M-III или M3) у собак

Фармакокинетика в плазме 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона (M-III; M3) и 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-гиазолидин-2,4-диона (M-IV; M4) определяли у самцов собак породы бигль после однократного перорального введения дозы (3 мг/кг) либо M3, либо MIN-102.

Шести животным перорально дозировали суспензионный состав либо M-III, либо MIN-102 в 0,1% Tween 80 и 99,9% СМС (водный раствор карбоксиметилцеллюлозы 0,5% мас./об., в воде RO) в дозе 3 мг/кг. Взятие образцов крови (0,5 мл) проводили из подкожной, или головной или яремной вен собак в моменты времени до дозирования, 0,5, 1, 2, 4, 6, и 24 ч. Образцы собирали в маркированную микроцентрифужную пробирку, содержащую раствор K_2EDTA (20% раствор K_2EDTA) в качестве антикоагулянта. Плазму сразу получали из крови посредством центрифугирования при 4000 об/мин в течение 10 мин и хранили при температуре ниже $-70^\circ C$ до биоанализа.

Концентрации M3 и M-IV в образцах плазмы собак определяли с использованием подходящего способа LC-MS/MS. Для оценки фармакокинетических параметров использовали модуль некомпартментного анализа в Phoenix WinNonlin® (Version 6.3). Наблюдаемыми величинами были пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и время до пиковых концентраций в плазме (T_{max}). Площади под кривой концентрация-время (AUC_{last} и AUC_{inf}) вычисляли с использованием линейного правила трапеций.

Проценты системной экспозиции (AUC) M3 и M-IV после однократного перорального введения дозы либо M3, либо MIN-102 соответственно, самцам собак (доза: 3 мг/кг) представлены на фиг. 9. Как можно видеть на фиг. 9, M3 метаболизируется в M-IV (обозначаемый как MIN-102 на фигуре) и MIN-102 метаболизируется в M3 после перорального введения. С точки зрения экспозиции (AUC), M-IV (обозначаемый как MIN-102 на фигуре) составляет приблизительно 92% и 84% от общей экспозиции и M3 соответствует приблизительно 8 и 16% от общей экспозиции после введения либо MIN-102, либо M3.

Пример 11. Примеры анализов монослоев MDCKII

Тест-система

Анализы в монослоях проводили с использованием исходных и трансфицированных MDR1 монослоев клеток MDCKII. Клетки MDCKII и MDCKII-MDR1 культивировали в модифицированной среде Дульбекко среде Игла с 4,5 г/л глюкозы (DMEM), дополненной 10% (об./об.) эмбриональной телячьей сывороткой (FBS) при $37 \pm 1^\circ C$ в атмосфере 95:5 воздух:CO₂ во флаконах для культивирования клеток перед посевом в 24-луночные вставки transwell. Трансфицированные и исходные клетки MDCKII культивировали на вставках с 400 мкл среды на лунку на верхней стороне и с 25 мл в одноячеечном приемном лотке для всех 24 ячеек на базолатеральной стороне в течение 96 ч. Среду заменяли за 24 ч до эксперимента. Трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER) каждой лунки измеряли для подтверждения смыкания монослоев перед экспериментами. Инкубации для проницаемости проводили в забуференном солевом растворе Хэнкса (HBSS) при $37 \pm 1^\circ C$. Проницаемость от апикальной до базолатеральной для Люцифера желтого (LY) оценивали в качестве контроля с низкой проницаемостью и антипирин представлял собой соединение с высокой проницаемостью. LY также инкубировали в присутствии M-III (наиболее высокая тестируемая концентрация 100 мкМ) для оценки эффекта M-III на целостность монослоя. Образцы LY анализировали посредством измерения флуоресценции со следующей длиной волны: возбуждение -485 нм, испускание -520 нм, в то время как образцы с антипирином анализировали посредством LC-MS/MS.

В качестве дополнительного наблюдения эксперимент с субстратом MDCKII-MDR1 повторяли с 10 мкМ M-III. Количества M-III и M-IV определяли в конце времени инкубации. Более того, в конце анали-

за вставки в фильтр с клетками извлекали и погружали в MeOH:H₂O (2:1).

Результаты

Результаты приведенного выше теста изображены на фиг. 10, на которой показана проницаемость М-III через 120 минут после обработки М-III обеих клеточных линий MDCKII-MDR1 и MDCKII-имитация. Извлечение М-III было низким (30-60%) вследствие неожиданного конвертирования М-III (основной метаболит MIN-102 или М-IV) в М-IV. Проценты обоих соединений вместе достигли полного извлечения (100%±20%).

После полного описания настоящего изобретения специалистам в данной области будет понятно, что указанное выше можно проводить в широком и эквивалентном диапазоне условий, составов и других параметров без изменения объема изобретения или какого-либо его варианта осуществления.

Другие варианты осуществления изобретения станут понятными специалистам в данной области после рассмотрения описания и при применении на практике изобретения, описанного в настоящем описании. Подразумевается, что описание и примеры считаются только иллюстративными и истинный объем и сущность изобретения указаны в формуле изобретения ниже.

Все патенты, патентные заявки и публикации, цитированные в настоящем описании, полностью включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, дозированной формы, содержащей эффективное количество 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное заболевание или нарушение представляет собой митохондриальное заболевание, где указанное митохондриальное заболевание представляет собой: а) первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лей-подобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефалопатии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEGDEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка *surfeit* комплекса IV); нарушений окислительного фосфорилирования; синдрома Берта; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования АТФ плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люфта; дефицита карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-CoA дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-CoA дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP) и глутаровой ацидурии типа II или б) вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтарной ацидурии; расстройств аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропионовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плечелопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха, миопатия Бетлема, окулофарингеальная дистальная и Эмери-Дрейфуса); синдрома Ди-Джорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Тута (СМТ) и индуцированные лекарственными средствами периферические невропатии), и где указанную дозированную форму, содержащую

5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион, вводят перорально и она метаболизируется после перорального введения пациенту, обеспечивая концентрацию 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от 30 до 300 мкг.ч/мл, измеренную после по меньшей мере 5 суток введения указанной дозированной формы пациенту в сутки.

2. Способ лечения или предупреждения нарушения центральной нервной системы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, пероральной дозированной формы, содержащей 50-500 мг 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, где указанная дозированная форма метаболизируется после перорального введения пациенту, обеспечивая концентрацию 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от 100 мкг.ч/мл до 300 мкг.ч/мл, измеренную после по меньшей мере 5 суток введения указанной дозированной формы пациенту в сутки.

3. Способ по п.2, где указанная концентрация в плазме составляет от 100 до 200 мкг.ч/мл или от 150 до 250 мкг.ч/мл.

4. Способ по п.2 или 3, где нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга и травматического повреждения головного мозга, или нарушение центральной нервной системы представляет собой редкое метаболическое заболевание, выбранное из группы, состоящей из органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

5. Способ по п.4, где нарушение центральной нервной системы представляет собой нейродегенеративное заболевание, выбранное из группы, состоящей из лейкодистрофии, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии, болезни двигательного нейрона, нейромиелимита зрительного нерва, NBIA (нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге) и нейромиопатии.

6. Способ по п.5, где нарушение центральной нервной системы представляет собой лейкодистрофию, где лейкодистрофия представляет собой аденолейкодистрофию (ALD или X-ALD).

7. Способ по п.5, где дегенеративная атаксия представляет собой атаксию Фридрейха.

8. Способ по п.5, где нарушение центральной нервной системы представляет собой болезнь двигательного нейрона, выбранную из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Туа, синдрома Гийена-Барре и аденомиелоневропатии (AMN).

9. Способ по п.4, где нарушение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции.

10. Способ по п.4, где нарушение центральной нервной системы представляет собой вирусное заболевание, выбранное из группы, состоящей из менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

11. Способ лечения или предупреждения неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD) или неалкогольного стеатогепатита (NASH) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту пероральной дозированной формы, содержащей 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, где указанный 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется после перорального введения, обеспечивая концентрацию 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента от 30 до 300 мкг.ч/мл, измеренную после по меньшей мере 5 суток введения указанной дозированной формы пациенту в сутки.

12. Способ по п.1 или 11, где указанная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме составляет от 30 до 100 мкг.ч/мл или от 100 до 300 мкг.ч/мл, измеренная после по меньшей мере 5 суток введения указанной дозированной формы пациенту в сутки.

13. Способ по п.1, где митохондриальное заболевание представляет собой первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лейподобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефало-

патии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEGDEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка surfeit комплекса IV); нарушений окислительного фосфорилирования; синдрома Берта; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования ATP плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люффа; дефицита карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-CoA дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-CoA дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP) и глутаровой ацидурии типа II.

14. Способ по п.13, где первичное митохондриальное нарушение выбрано из группы, состоящей из синдрома Ретта; доминантной атрофии оптического нерва (DOA); ауtosомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); дефицита комплекса I; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона и хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO).

15. Способ по п.1, где митохондриальное заболевание представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтарной ацидурии; расстройств аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропиононовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плечелопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха, миопатия Бетлема, окулофарингеальная дистальная и Эмери-Дрейфуса); синдрома Ди-Джорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Туа (СМТ) и индуцированные лекарственными средствами периферические нейропатии).

16. Способ по любому из пп.1-15, где пациенту также вводят другое терапевтическое средство.

17. Способ по любому из пп.1-16, где не более 1% от общего количества атомов водорода на моль указанного 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона имеют форму изотопа ^2H .

18. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из заболевания или нарушения центральной нервной системы, неалкогольного стеатогепатита (NASH) и неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 50-500 мг 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется в 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента после перорального введения, и:

(а) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от 34 до 300 мкг.ч/мл;

(б) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{min\ ss}$) для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от 55 до 9126 нг/мл; или

(с) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от 34 до 300 мкг.ч/мл и $C_{min\ ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от 55 до 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (а), $C_{min\ ss}$ согласно (б) или AUC_{ss} и $C_{min\ ss}$ согласно (с) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

19. Способ по п.18, где AUC_{ss} 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-

тиазолидин-2,4-диона составляет от 100 до 300 мкг.ч/мл.

20. Способ по п.19, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от 150 до 250 мкг.ч/мл.

21. Способ по п.20, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от 175 до 225 мкг.ч/мл.

22. Способ по п.21, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет 200 мкг.ч/мл.

23. Способ по п.19, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от 30 до 100 мкг.ч/мл или от 50 до 200 мкг.ч/мл.

24. Способ по любому из пп.18-23, где AUC_{ss} измеряют после по меньшей мере семи суток.

25. Способ по п.24, где AUC_{ss} измеряют после по меньшей мере десяти суток.

26. Способ по п.25, где AUC_{ss} измеряют после по меньшей мере четырнадцати суток.

27. Способ по любому из пп.18-26, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

28. Способ по п.27, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона представлен в виде суспензии, содержащей 5-15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

29. Способ по любому из пп.18-28, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение центральной нервной системы.

30. Способ по п.29, где нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга, травматического повреждения головного мозга и редкого метаболического заболевания, выбранного из группы, состоящей из органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

31. Способ по п.30, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкодистрофии, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, хорей Гентингтона, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии, болезни двигательного нейрона, нейромиелимита зрительного нерва, нейромиелимита зрительного нерва, NBIA (нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге) и нейромиопатии.

32. Способ по п.31, где лейкодистрофия представляет собой аденолейкодистрофию (ALD или X-ALD).

33. Способ по п.31, где дегенеративная атаксия представляет собой атаксию Фридрейха.

34. Способ по п.31, где болезнь двигательного нейрона выбрана из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Туа, синдрома Гийена-Барре и аденомиелоневропатии (AMN).

35. Способ по п.30, где нарушение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции.

36. Способ по п.30, где нарушение центральной нервной системы представляет собой вирусное заболевание, выбранное из группы, состоящей из менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

37. Способ по любому из пп.18-28, где заболевание или нарушение представляет собой неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD) или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

38. Пероральная дозированная форма для лечения заболевания или нарушения центральной нервной системы, содержащая 100-200 мг 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, где указанный 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется, обеспечивая количество 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента, эффективное для лечения или предупреждения указанного заболевания или нарушения центральной нервной системы.

39. Пероральная дозированная форма по п.38, где пероральная дозированная форма является твердой.

40. Пероральная дозированная форма по п.39, где пероральная дозированная форма представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю или множество гранул.

41. Пероральная дозированная форма по п.38, где пероральная дозированная форма представляет собой пероральный раствор или пероральную суспензию.

42. Пероральная дозированная форма по любому из пп.38-41, где заболевание или нарушение центральной нервной системы представляет собой нейродегенеративное заболевание, где указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкодистрофии, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, хорей Гентинг-

тона, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии, болезни двигательного нейрона, нейромиелиита зрительного нерва, нейромиелиита зрительного нерва, NBIA (нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге) и нейромиопатии.

43. Пероральная дозированная форма по любому из пп.38-42, где нарушение центральной нервной системы представляет собой аденолейкодистрофию (ALD или X-ALD), атаксию Фридрейха или мультисистемную атрофию.

44. Способ введения 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для обеспечения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения и/или предупреждения заболевания, выбранного из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени, неалкогольного стеатогепатита, хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания, и воспалительного респираторного заболевания, причем способ включает:

(i) введение некоторого количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки, где указанный 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется после введения, обеспечивая концентрацию 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента;

(ii) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 4 суток введения согласно (i);

(iii) определение плазменной концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (ii); и

(iv) введение перерасчитанного количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 1

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{CMT}{PC} \right)$$

Уравнение 1,

где

SD представляет собой количество 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (i) в мг;

CMT представляет собой C_{\min} целевая в нг/мл для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона;

C_{\min} целевая = (целевая AUC нг.ч/мл $\times 0,0341 \pm 20\%$) - $1104 \pm 20\%$ и

PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, определенную в (iii).

45. Способ по п.44, где целевая AUC составляет от 100 до 300 мкг.ч/мл или от 30 мкг.ч/мл до 100 мкг.ч/мл.

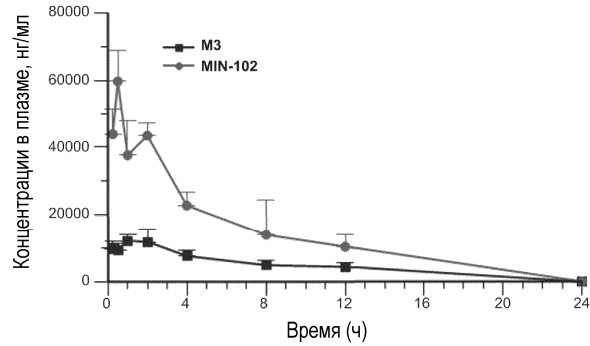
46. Способ введения 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для обеспечения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения и/или предупреждения заболевания, выбранного из группы, состоящей из нарушения центральной нервной системы, неалкогольной жировой инфильтрации печени, неалкогольного стеатогепатита, хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания, воспалительного респираторного заболевания, причем способ включает введение первоначальной дозы 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более, где указанный 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется после введения пациенту, определяя концентрацию 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента после по меньшей мере 5 суток введения указанного 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли; и

(a) введение более высокой дозы 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

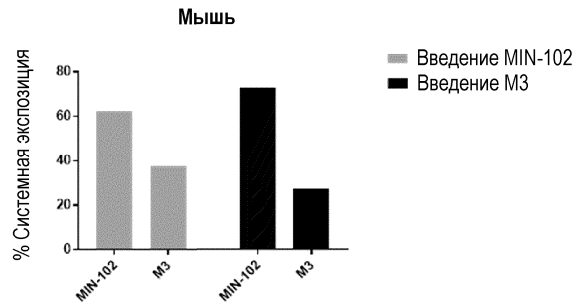
(b) введение более низкой дозы 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки, если плаз-

менная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

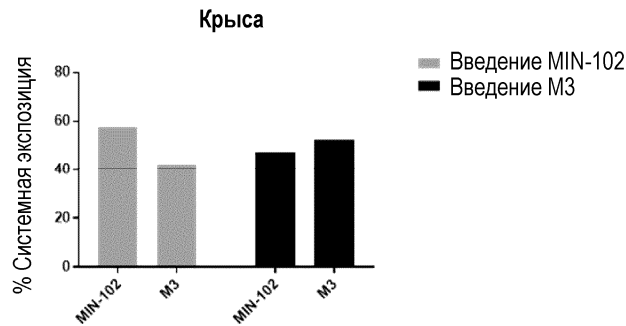
(с) введение неизменной дозы 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 150 до 240 мкг.ч/мл.



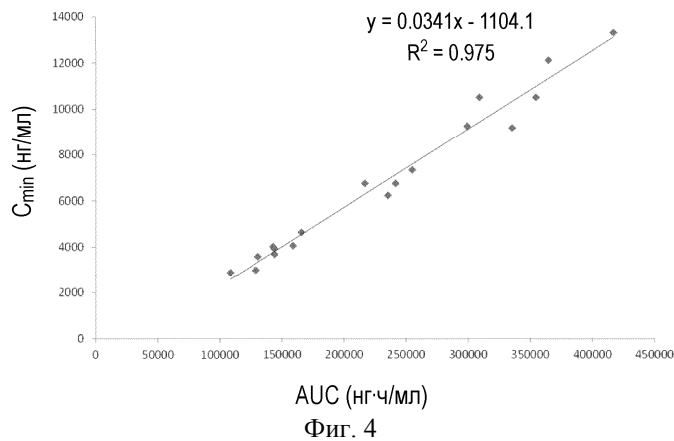
Фиг. 1



Фиг. 2

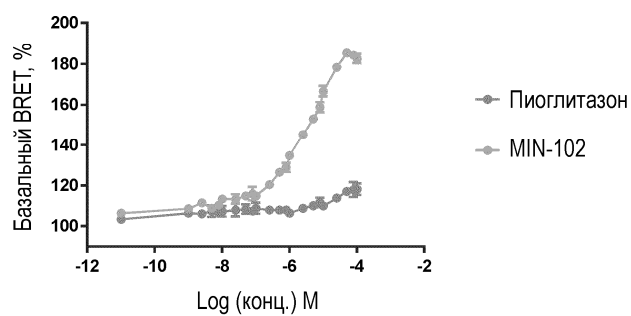


Фиг. 3



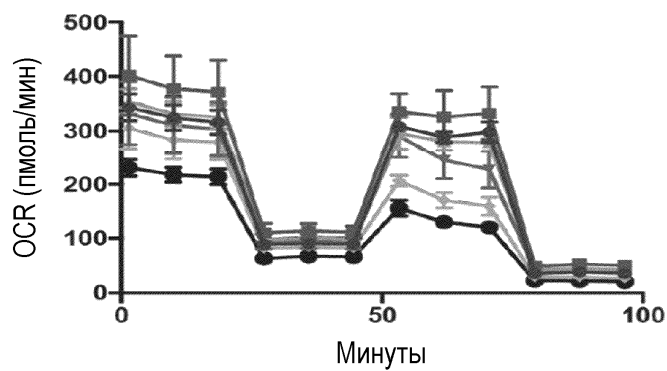
Фиг. 4

Ингибирование MPC



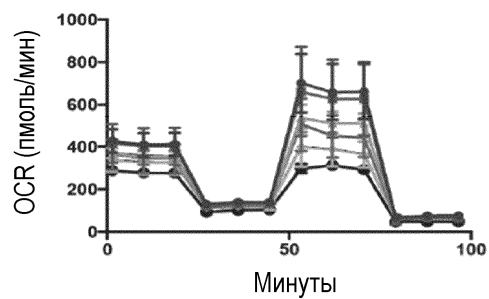
Фиг. 5

Hela



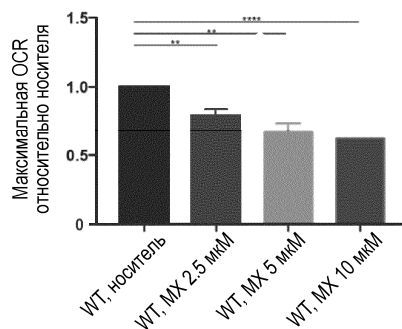
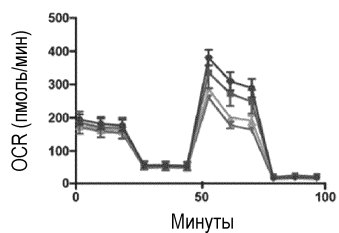
Фиг. 6А

A549



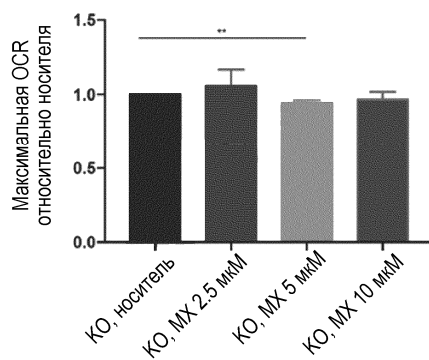
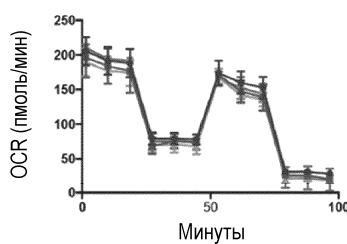
Фиг. 6В

WT MDA MB231

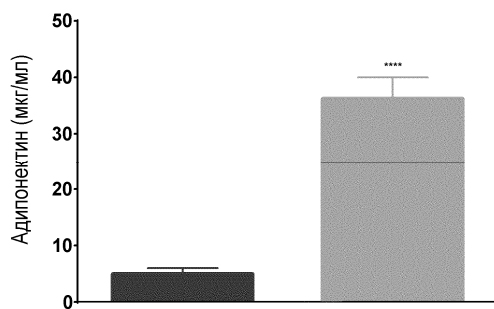


Фиг. 7А

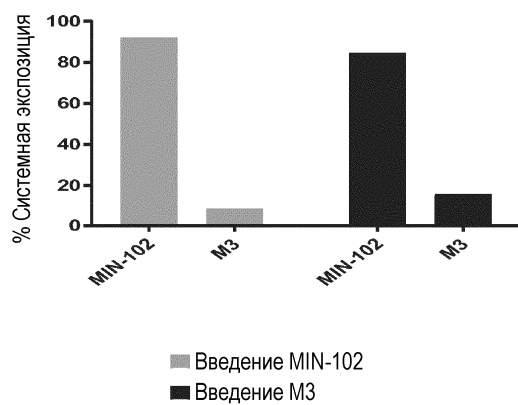
КО MDA MB231



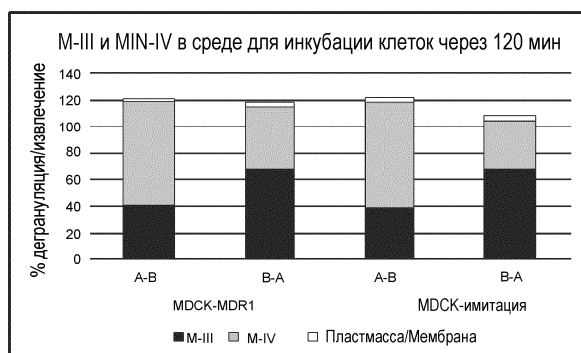
Фиг. 7В



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

