

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 413**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/397** (2006.01)  
**A61K 31/401** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2009 E 09793546 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2379069**

54 Título: **Régimen de dosificación de un agonista del receptor S1P**

30 Prioridad:

**22.12.2008 US 139673 P**  
**04.08.2009 EP 09167209**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.06.2015**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LEGANGNEUX, ERIC**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 538 413 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Régimen de dosificación de un agonista del receptor S1P

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un régimen de dosificación para un modulador o agonista del receptor S1P. Más específicamente, la presente invención se refiere a un régimen de dosificación para el tratamiento de pacientes que padecen enfermedades o trastornos autoinmunitarios tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple con un modulador o agonista del receptor S1P.

10 Los moduladores o agonistas del receptor S1P son compuestos señalados como agonistas en uno o más receptores de fosfato de esfingosina 1, por ejemplo S1P1 a S1P8. La unión de un agonista a un receptor S1P puede dar como resultado, por ejemplo, la disociación de proteínas G heterotriméricas intracelulares en  $G\alpha$ -GTP y  $G\beta\gamma$ -GTP, y/o la fosforilación aumentada del receptor ocupado por agonista, y/o la activación de las rutas de señalización/cinasas más adelante.

15 Los moduladores o agonistas del receptor S1P son compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de diversas afecciones en mamíferos, especialmente en seres humanos. Por ejemplo, se ha demostrado la eficacia de los moduladores o agonistas del receptor S1P en la prevención del rechazo de trasplante en modelos de rata (piel, corazón, hígado, intestino delgado), perro (riñón) y mono (riñón). Además, debido a su potencia inmunomoduladora, los moduladores o agonistas del receptor S1P son también útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. En particular, se ha demostrado la eficacia del agonista FTY720 del receptor S1P en el  
 20 differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis". Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, Kristofic C, Kuhle J, Lindberg RL, Kappos L. Neurology. 14 de octubre de 2008; 71(16): 1261-7 y en "Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis". Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW; Grupo de estudio de FTY720 02201. N. Engl. J. Med. 14 de septiembre de 2006; 355(11): 1124-40).

25 R. Schmouder *et al.*, ["Oral fingolimod (FTY720), 0.5 or 1.25 mg, for 14 days has no effect on cardiac function", World Congress on Treatment and Research on Multiple Sclerosis; Resumen P507; Multiple Sclerosis 2008, 14, S177] se refiere al impacto de FTY720 sobre la función cardíaca.

K. Budde *et al.*, ["First Human Trial of FTY720, a Novel Immunomodulator, in Stable Renal Transplant Patients", J. Am. Soc. Nephrol. 2002, 13, 1073-1083] da a conocer los resultados del primer ensayo humano de FTY720.

30 L. Koyrakh *et al.*, ["The Heart Rate Decrease Caused by Acute FTY720 Administration Is Mediated by the G Protein-Gated Potassium Channel  $I_{KACH}$ ", Am. J. Transplant. 2005, 5, 529-536] se refiere a los efectos sobre la frecuencia cardíaca de FTY720.

Son conocidos regímenes de dosificación de moduladores o agonistas del receptor S1P por el documento WO2006/058316.

35 La esclerosis múltiple es la causa principal de incapacidad neurológica en adultos jóvenes y el trastorno desmielinizante más común del sistema nervioso central. Las terapias actualmente disponibles, tales como interferón  $\beta$  y acetato de glatiramer, tienen una eficacia solo moderada y por lo tanto demuestran efectos solo marginales sobre la progresión de la enfermedad. Además, estos agentes biológicos se administran por vía parenteral y están asociados a algunos efectos adversos tales como, por ejemplo, reacciones localizadas en el sitio de inyección y  
 40 síntomas piréticos. Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de un tratamiento oral eficaz para esclerosis múltiple.

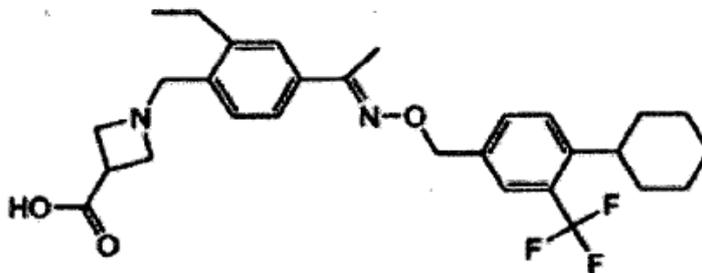
45 Los moduladores o receptores del receptor S1P pueden producir un efecto cronotrópico negativo, p.ej. a dosis terapéuticas, concretamente pueden reducir el ritmo cardíaco como se describe, p.ej. en "FTY720: Placebo-Controlled Study of the Effect on Cardiac Rate and Rhythm in Healthy Subjects", Robert Schmouder, Denise Serra, Yibin Wang, John M. Kovarik, John DiMarco, Thomas L. Hunt y Marie-Claude Bastien. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46; 895. La administración de 1,25 mg de FTY720 puede inducir una reducción de la frecuencia cardíaca de aproximadamente 8 latidos/min (lpm).

50 Como consecuencia de este efecto secundario, la terapia moduladora o agonista de S1P puede tener que iniciarse bajo estrecha supervisión médica para comprobar que el ritmo cardíaco se mantiene a un nivel aceptable. Esto puede implicar la hospitalización de los pacientes, lo que hace el tratamiento más caro y complicado.

Por lo tanto, existe la necesidad de reducir el efecto secundario cronotrópico negativo que puede generarse por la administración de moduladores o agonistas del receptor S1P, manteniendo la capacidad de administrar una dosificación adecuada para tratar o prevenir las enfermedades para las que se administra el compuesto. Existe además la necesidad de potenciar el cumplimiento del paciente.

**Breve descripción de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto modulador o agonista del receptor S1P de fórmula la



ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxiimino)etil]-2-etilbencil}azetidín-3-carboxílico (compuesto A),

- 5 una sal, una sal del mismo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que dicho profármaco se transforma en el compuesto de fórmula la mediante hidrólisis,

para uso en el tratamiento de una afección autoinmunitaria, en el que dicho modulador o agonista del receptor S1P se procura a una dosificación inferior a la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P durante el periodo inicial de tratamiento y se aumenta entonces la dosificación hasta la dosificación diaria estándar de dicho agonista del receptor S1P.

De acuerdo con la invención, la medicación puede ser para el tratamiento de esclerosis múltiple.

Se da a conocer también el uso de un modulador o agonista del receptor S1P, que induce un efecto cronotrópico negativo en un paciente (p.ej. a una dosificación terapéutica), en la fabricación de una medicación, en el que antes de comenzar la administración del modulador o agonista del receptor S1P a su dosificación diaria estándar, se administra dicho modulador o agonista del receptor S1P, durante el periodo de tratamiento inicial, a una dosificación diaria que es menor que la dosificación diaria estándar.

Se da a conocer también un método para tratar un paciente necesitado de ello (p.ej., un paciente que padece una afección autoinmunitaria a largo plazo, p.ej. esclerosis múltiple), comprendiendo dicho método administrar un modulador o agonista del receptor S1P, que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardiaca al sujeto durante el periodo inicial de tratamiento, a una dosificación diaria que es menor que la dosificación terapéutica diaria estándar y después de ello comenzar la administración de dicho modulador o agonista del receptor S1P a la dosificación terapéutica diaria estándar requerida.

Se da a conocer también un método de mejora o prevención de un efecto secundario cronotrópico negativo asociado al tratamiento usando un modulador o agonista de S1P (p.ej., compuesto A o una sal o profármaco del mismo) de un sujeto que padece una enfermedad autoinmunitaria, que comprende administrar al sujeto necesitado de ello dicho modulador o agonista del receptor S1P a una dosificación diaria que es menor que la dosificación diaria estándar durante el periodo de tratamiento inicial, y elevar la dosificación diaria por etapas hasta la dosificación diaria estándar.

Se da a conocer también un kit que contiene unidades diarias de medicación de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, de dosificación diaria variable, en el que dichas dosis son menores que la dosificación diaria estándar.

Se da a conocer también un kit que comprende unidades de medicación de compuesto A o una sal o profármaco del mismo para administración según el régimen de dosificación definido en cualquiera de los aspectos o realizaciones de la descripción, en el que se proporcionan una o más unidades de dosis baja de una potencia de dosis inferior a la dosis diaria estándar de dicho compuesto durante el periodo inicial de tratamiento.

Se proporcionan aspectos y realizaciones adicionales en la divulgación detallada de la invención.

**Breve descripción de las Figuras**

La **Figura 1** muestra la variación en la frecuencia cardiaca mínima diaria de pacientes administrados con placebo y con compuesto A bajo diferentes regímenes de titulación.

La **Figura 2** muestra el cambio medio en el recuento linfocítico absoluto después de múltiples dosis diarias de compuesto A en sujetos sanos.

**Descripción detallada de la invención**

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que mediante la administración del modulador o agonista del receptor S1P según un régimen de dosificación específico, es posible reducir los efectos secundarios que pueden estar asociados a la administración de dichos compuestos. Por ejemplo, administrar un agonista o modulador del receptor S1P según el régimen de dosificación específico de la presente invención puede reducir significativamente, o incluso eliminar completamente, el efecto secundario cronotrópico negativo. En particular, puede evitar una caída brusca de la frecuencia cardíaca.

10 Administrar un agonista o modulador del receptor S1P según el régimen de dosificación específico de la presente invención puede también reducir significativamente o incluso eliminar completamente el riesgo de que el paciente que toma el agonista o modulador del receptor S1P padezca efectos cardíacos, p.ej. bloqueos auriculoventriculares (AV) o pausas cardíacas.

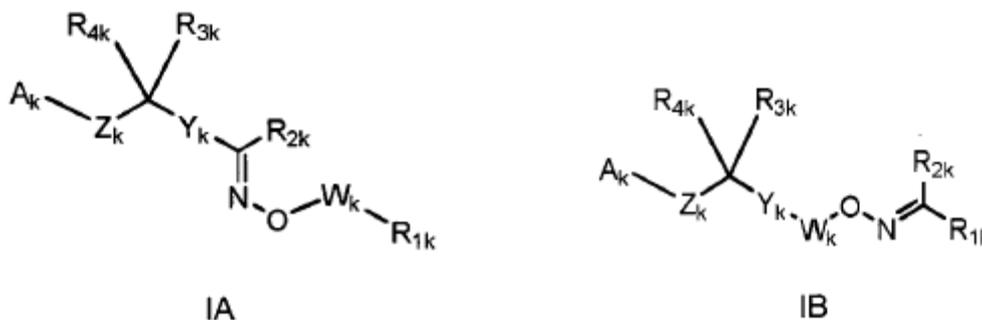
15 Además, el régimen de dosificación específico de la presente invención permite administrar un agonista o modulador del receptor S1P a categorías de pacientes para las que la relación de riesgo/beneficio puede ser de otro modo menos favorable. Dichos pacientes podrían incluir, por ejemplo, pacientes que padecen o son susceptibles de problemas cardíacos, p.ej. insuficiencia cardíaca o arritmias, pacientes que padecen o son susceptibles de bloqueos auriculoventriculares en alto grado o síndrome de disfunción sinusal, pacientes con historial de episodios sincopales o pacientes que experimentan tratamiento con betabloqueante o antiarrítmico, tales como pacientes bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos o pacientes que han experimentado una interrupción o descanso del tratamiento en el régimen de dosificación de mantenimiento, p.ej. un descanso de más de 4 días, de más de 6, 8, 10, 12 o 14 días.

20 El régimen de dosificación de la presente invención es un régimen para la iniciación de la terapia de modulador o agonista del receptor S1P que posibilita conseguir el intervalo de dosificación terapéutica diaria estándar del receptor S1P con mínimos efectos cronotrópicos negativos y/o efectos de bloqueo AV posiblemente asociados a la terapia con modulador del receptor S1P.

Moduladores o agonistas del receptor S1P

25 Los agonistas o moduladores del receptor S1P preferidos son, por ejemplo, compuestos que, además de sus propiedades de unión a S1P, tienen también propiedades acelerantes de la migración de linfocitos. Por ejemplo, los compuestos pueden desencadenar linfopenia como resultado de una redistribución de los linfocitos desde la circulación al tejido linfático secundario, que es preferiblemente reversible, sin provocar una inmunosupresión generalizada. De forma adecuada, se secuestran las células indiferenciadas y se estimulan los linfocitos T y linfocitos B CD4/CD8 de la sangre a migrar a nódulos linfáticos (NL) y placas de Peyer (PP).

30 Son ejemplos de agonistas o moduladores del receptor S1P apropiados, por ejemplo, compuestos como se dan a conocer en los documentos WO 04/103306, WO 05/000833, WO 05/103309 o WO 05/113330, p.ej. compuestos de fórmula IA o IB



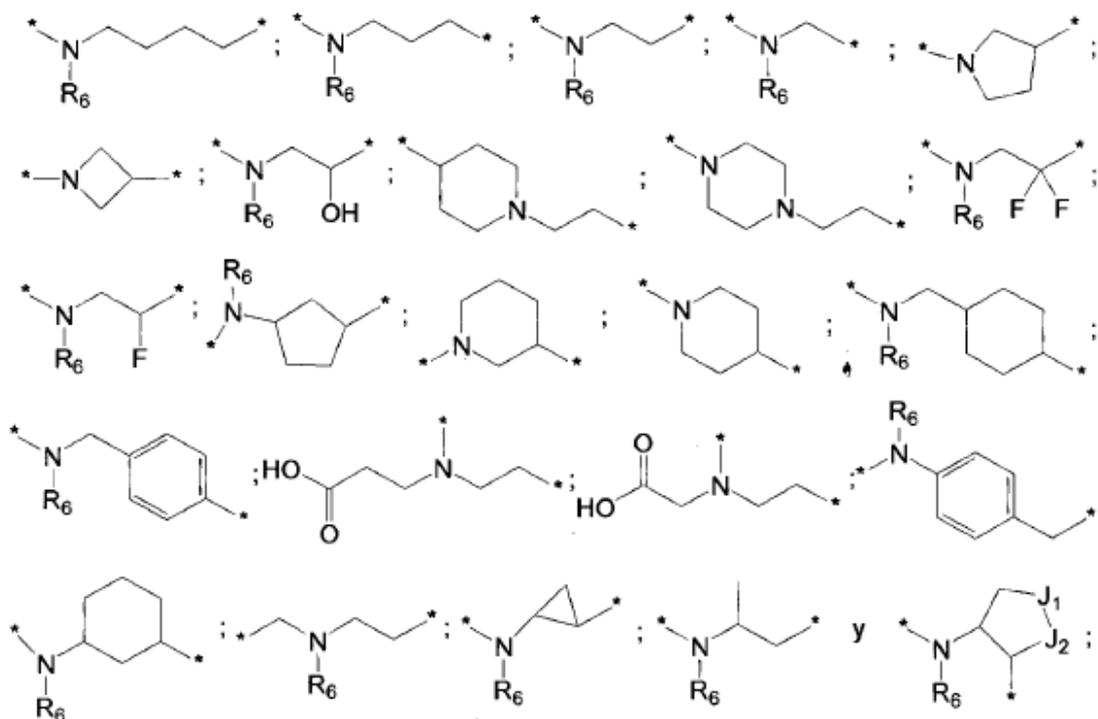
35 en las que

A<sub>k</sub> es -COOR<sub>5k</sub>, -OPO(OR<sub>5k</sub>)<sub>2</sub>, -PO(OR<sub>5k</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>OR<sub>5k</sub>, -POR<sub>5k</sub>OR<sub>5k</sub> o 1H-tetrazol-5-ilo, siendo R<sub>5k</sub> H o alquilo C<sub>1-6</sub>; A<sub>k</sub> es en particular -COOR<sub>5k</sub>, p.ej. -COOH;

W<sub>k</sub> es un enlace, alquilenos C<sub>1-3</sub> o alquenileno C<sub>2-3</sub>; en realizaciones, W<sub>k</sub> es metileno o etileno;

40 Y<sub>k</sub> es arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo C<sub>3-9</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados de halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halogenosustituido y alcoxilo C<sub>1-6</sub> halogenosustituido; Y es en particular fenilo o heteroarilo C<sub>6</sub>, en cualquier caso opcionalmente sustituido como se cita anteriormente. Es un sustituyente alquilo ejemplar el etilo. El halógeno es en particular F o Cl.

Z<sub>k</sub> se elige de



en los que los asteriscos de  $Z_k$  (p.ej., los asteriscos a la izquierda y derecha) indican el punto de unión entre - $C(R_{3k})(R_{4k})$ - y A de fórmula Ia o Ib, respectivamente;  $R_6$  se elige de hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  y  $J_1$  y  $J_2$  son independientemente metileno o un heteroátomo seleccionado de S, O y  $NR_5$ ; en la que  $R_5$  se elige de hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  y cualquier alquileo de  $Z_k$  puede estar adicionalmente sustituido con uno a tres radicales elegidos de halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ ; o  $R_6$  puede estar ligado a un átomo de carbono de  $Y_k$ , formando un anillo de 5-7 miembros.

Particularmente,  $Z_k$  es azetidina, pirrolidina y piperidina, en cualquier caso unidos al resto de la molécula en posiciones 1 y 3, p.ej. azetidina unida al resto de la molécula en posiciones 1 y 3, p.ej. con el nitrógeno en posición 1 unido al grupo  $CR_{3k}R_{4k}$ ; y piperidina 1,4-disustituida por los restos respectivos que forman el resto de la molécula.

$R_{1k}$  es arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo  $C_{3-9}$ , opcionalmente sustituidos con alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo  $C_{3-9}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,

heterocicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterocicloalquil  $C_{3-8}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; en los que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de  $R_{1k}$  puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$  halogenosustituidos.

$R_{1k}$  es en particular fenilo o heteroarilo  $C_6$  opcionalmente sustituido como se cita anteriormente.  $R_{1k}$  en algunas realizaciones tiene dos sustituyentes seleccionados de alquilo opcionalmente halogenosustituido que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono (p.ej. trifluorometilo), fenilo opcionalmente halogenosustituido y cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente halogenosustituido (p.ej. ciclohexilo), por ejemplo  $R_{1k}$  puede tener un grupo alquilo opcionalmente halogenosustituido y un resto cíclico opcionalmente halogenosustituido seleccionado de fenilo y grupos cicloalquilo  $C_{3-8}$  (p.ej.  $C_6$ ).  $R_{1k}$  es en algunos compuestos fenilo o heteroarilo  $C_6$ , particularmente fenilo 3,4-disustituido como se cita anteriormente, como en el caso de 3-trifluorometil-4-ciclohexilfenilo.

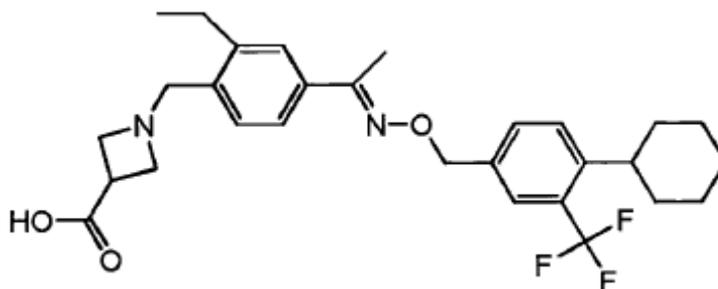
$R_{2k}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alquino  $C_{2-6}$  halogenosustituidos:  $R_{2k}$  es en particular metilo; y

cada uno de  $R_{3k}$  o  $R_{4k}$  es independientemente H, halógeno, OH, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$  halogenosustituidos. Por lo tanto, el alquilo, halogenosustituido y/o parte de alcoxilo o no, puede tener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.  $R_{3k}$  y  $R_{4k}$  pueden ser a modo de ejemplo cada uno independientemente H, halógeno, metilo o metilo halogenosustituido. En particular,  $R_{3k}$  y  $R_{4k}$  pueden ser ambos H;

y los derivados de N-óxido de los mismos o profármacos de los mismos,

o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable de los mismos.

Es un compuesto específico de fórmula IA útil con los fines de la invención el compuesto de fórmula Ia (compuesto A):



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se apreciará que los rasgos especificados en cada realización pueden combinarse con otros rasgos especificados proporcionando realizaciones adicionales.

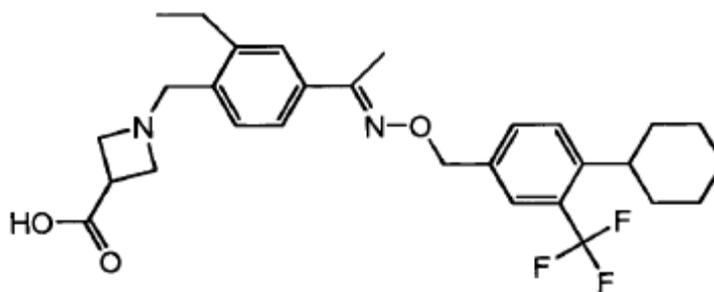
- 5 Cuando los compuestos de fórmulas IA o IB tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, se entiende que la presente invención engloba los diversos isómeros ópticos, así como se engloban racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

- 10 Los compuestos de fórmulas IA o IB pueden existir en forma libre o de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas IA o IB incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro y sulfato, sales con ácidos orgánicos tales como sales acetato, fumarato, hemifumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato y bencenosulfonato o, cuando sea apropiado, sales con metales tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas tales como trietilamina y sales con aminoácidos dibásicos tales como lisina. Los compuestos y sales comprenden las formas hidrato y solvato.

En las definiciones anteriores:

- 15
- acilo puede ser un residuo  $R_yCO-$  en el que  $R_y$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo o fenilalquilo  $C_{1-4}$ ;
  - a menos que se indique otra cosa, alquilo, alcoxilo, alqueno o alquino pueden ser lineales o ramificados;
  - arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo;
- 20
- “grupo heterocíclico” representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de S, O y N. Los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen los grupos heteroarilo indicados anteriormente y los compuestos heterocíclicos correspondientes a grupos heteroarilo parcial o completamente hidrogenados, p.ej. furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo o pirazolidinilo. Los grupos heterocíclicos preferidos son grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y el grupo heterocíclico más preferido es un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo o piperidinilo.
- 25

El compuesto de fórmula Ia es ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxiimino)etil]-2-etilbencil}azetidín-3-carboxílico (compuesto A) o una sal (p.ej., una sal hemofumarato) o profármaco del mismo.



- 30 Por lo tanto, los profármacos incluyen fármacos que tienen un grupo funcional que se ha transformado en un derivado reversible del mismo. Típicamente, dichos profármacos se transforman en el fármaco activo mediante hidrólisis. Pueden mencionarse como ejemplos los siguientes:

<b>Grupo funcional</b>	<b>Derivado reversible</b>
Ácido carboxílico	Ésteres, incluyendo p.ej. ésteres de alquilo y aciloxialquilo; amidas
Alcohol	Ésteres, incluyendo p.ej. sulfatos y fosfatos así como ésteres de ácido carboxílico (p.ej. ácido alcanoico)
Amina	Amidas, carbamatos, iminas, enaminas
Carbonilo (aldehído, cetona)	Iminas, oximas, acetales/cetales, enolésteres, oxazolidinas y tiazolidinas

Los profármacos incluyen también compuestos convertibles en el fármaco activo mediante una reacción oxidativa o reductora. Pueden mencionarse como ejemplos:

#### Activación oxidativa

- 5
- N- y O-desalquilación
  - Desaminación oxidativa
  - N-Oxidación
  - Epoxidación

#### Activación reductora

- 10
- Reducción de azo
  - Reducción de sulfóxido
  - Reducción de disulfuro
  - Alquilación biorreductora
  - Reducción de nitro.

15 Han de mencionarse también como activaciones metabólicas de los profármacos la activación nucleotídica, activación por fosforilación y activación por descarboxilación. Para información adicional, véase "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", R B Silverman (particularmente el capítulo 8, páginas 497 a 546), incorporado a la presente como referencia).

20 Se da a conocer también un agonista o modulador del receptor S1P para uso en el régimen de dosificación dado a conocer que puede ser también selectivo del receptor S1P<sub>1</sub>. Por ejemplo, un compuesto que posee una selectividad por el receptor S1P<sub>1</sub> frente al receptor S1P<sub>3</sub> de al menos 20 veces, p.ej. 100, 500, 1000 o 2000 veces, medida por la relación de CE<sub>50</sub> para el receptor S1P<sub>1</sub> a CE<sub>50</sub> para el receptor S1P<sub>3</sub>, medida por un ensayo de unión a <sup>35</sup>S-GTP<sub>γ</sub>S, y en el que dicho compuesto tiene una CE<sub>50</sub> para la unión al receptor S1P1 de 100 nM o menos, evaluada por el ensayo de unión a <sup>35</sup>S-GTP<sub>γ</sub>S.

25 El ensayo de unión a <sup>35</sup>S-GTP<sub>γ</sub>S se describe en el documento WO03/097028 y en DS. Im *et al.*, Mol. Pharmacol. 2000; 57: 753. Brevemente, se mide la unión a proteínas G de GTP<sub>γ</sub>S mediada por ligando en tampón de unión a GTP (en mM: HEPES 50, NaCl 100, MgCl<sub>2</sub> 10, pH 7,5) usando 25 μg de una preparación de membrana de células HEK293 transfectadas transitoriamente. Se añade el ligando a las membranas en presencia de GDP 10 μM y [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S 0,1 nM (1200 Ci/mmol) y se incuba a 30 °C durante 30 min. Se separa el GTP<sub>γ</sub>S unido del no unido  
30 usando un recolector Brandel (Gaithersburg, MD) y se cuenta con un contador de centelleo líquido.

#### Regímenes de dosificación

Como se afirma anteriormente, la presente invención proporciona un régimen de dosificación novedoso que está adaptado para minimizar los efectos cronotrópicos negativos y/o los efectos cardiacos posiblemente asociados a la terapia con modulador o agonista del receptor S1P.

35 Los efectos cardiacos incluyen bloqueos AV, que incluyen bloqueos AV de primer grado (p.ej., intervalos de PR mayores de 0,2 segundos) y bloqueos AV de segundo grado, p.ej. bloqueos AV de primer grado. Los efectos cardiacos incluyen pausas cardiacas, p.ej. pausas cardiacas mayores de 2 segundos.

También se da a conocer el uso de un modulador o agonista del receptor S1P en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal modo que, durante el periodo inicial de tratamiento, la dosificación es menor que la dosificación diaria estándar y se aumenta la dosificación, opcionalmente por etapas o solo una vez,  
40

hasta alcanzar la dosis de dosificación diaria estándar. Después de ello, se continúa preferiblemente el tratamiento con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.

5 Preferiblemente, durante el periodo inicial de tratamiento, se administra la medicación en un régimen de dosificación tal que la reducción diaria de la frecuencia cardiaca (p.ej., frecuencia cardiaca diaria media o mínima) sea aceptable o clínicamente no significativa, o que el ritmo sinusal del paciente sea normal. Por ejemplo, la reducción diaria de la frecuencia cardiaca (p.ej., frecuencia cardiaca diaria media o mínima) puede ser menor de aproximadamente 4 lpm, p.ej. menor de aproximadamente 3 lpm o menor de aproximadamente 2 lpm.

10 El término "ritmo sinusal normal" hace referencia al ritmo sinusal del paciente cuando no experimenta tratamiento. La evaluación del ritmo sinusal normal está dentro de las habilidades de un médico. Un ritmo sinusal normal dará generalmente lugar a una frecuencia cardiaca en el intervalo de 60-100 lpm.

Según la invención, el "periodo inicial de tratamiento" hace referencia al periodo durante el cual se administra el modulador o agonista del receptor S1P a una dosificación menor que la dosificación diaria estándar. Preferiblemente, el "periodo inicial de tratamiento" empieza con la primera administración del modulador o agonista del receptor S1P.

15 Como se define anteriormente en la presente memoria, la dosificación diaria estándar (también llamada dosis diaria estándar) hace referencia a la dosis de mantenimiento diaria del fármaco que se procura a los pacientes para tratar o prevenir la enfermedad para tratar o prevenir. Preferiblemente, la dosificación diaria estándar corresponde a la dosificación terapéutica.

20 La dosificación terapéuticamente eficaz (también llamada dosis terapéutica) hace referencia a la dosificación del modulador o agonista del receptor S1P que es necesaria para tratar eficazmente la enfermedad o afección pretendida (concretamente, de modo que el sujeto muestre signos o síntomas reducidos de la enfermedad para tratar o prevenir, o preferiblemente ningún signo ni síntoma de la enfermedad).

25 El periodo inicial de tratamiento puede ser de hasta 10 días, p.ej. de 8 a 10 días por ejemplo 9 días u 8 días. Como alternativa, el periodo inicial de tratamiento puede estar en el intervalo de 5 a 7 días, p.ej. 6 días o 7 días. Como alternativa, el periodo inicial de tratamiento puede ser más corto, p.ej. en el intervalo de 2 a 4 días, tal como 3 o 4 días.

30 Durante el periodo inicial de tratamiento, p.ej. cuando se administra la primera dosis, el modulador o agonista del receptor S1P puede administrarse a una dosificación hasta 80 veces menor que la dosificación diaria estándar, p.ej. hasta 40 veces menor que la dosis diaria estándar, p.ej. la dosis terapéutica, p.ej. hasta 30 veces menor, p.ej. hasta 20 veces menor, p.ej. hasta 10 veces menor, p.ej. hasta 5 veces menor o hasta 3 veces menor.

35 Preferiblemente, la dosificación del modulador o agonista del receptor S1P durante el periodo inicial de tratamiento aumenta por etapas con una relación incremental definida hasta la dosificación diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P. Preferiblemente, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P durante los 10 días iniciales, p.ej. de 1 a 9 días, de tratamiento aumenta incrementalmente de 1,5 a 3,5 veces, por ejemplo de 2 a 3 veces, por ejemplo 2 veces.

En una realización, la dosificación diaria está regida por una serie de Fibonacci, concretamente la dosificación procurada en un día específico es la suma de las dosificaciones de los dos días anteriores. En un aspecto de esta realización, se permite cierta variación en este esquema. Por ejemplo, la dosificación en un día dado puede ser la suma de las dosificaciones los dos días anteriores  $\pm 40\%$ , por ejemplo  $\pm 30\%$ , por ejemplo  $\pm 20\%$  o  $\pm 10\%$ .

40 Durante el periodo inicial, la dosis puede ser, en cualquier día dado, aproximadamente 40 veces menor, o aproximadamente 20 veces menor, o aproximadamente 10 veces menor, o aproximadamente 5 veces menor, aproximadamente 2 veces menor o 1,5 veces menor que la dosificación diaria estándar, p.ej. que la dosis terapéutica.

45 Puede procurarse la misma dosis durante los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 días de tratamiento antes de aumentar la dosis. Preferiblemente, se procura la misma dosis durante los primeros 2 a 4 días de tratamiento, p.ej. los 2 primeros días.

50 Pueden efectuarse uno o más aumentos de la dosificación, p.ej. hasta 10 aumentos de la dosificación, p.ej. hasta 8 aumentos de la dosificación, p.ej. hasta 6 aumentos de la dosificación, p.ej. hasta 5 aumentos de la dosificación, hasta 4 aumentos de la dosificación o hasta 3 aumentos de la dosificación hasta procurar la dosificación diaria estándar. Por ejemplo, pueden procurarse de 1 a 10, p.ej. de 1 a 8, p.ej. de 2 a 8, p.ej. de 3 a 6 aumentos de la dosificación, p.ej. 2 o 3 aumentos de la dosificación.

Durante la fase inicial de tratamiento, concretamente antes de procurar la dosificación diaria estándar, puede procurarse una misma dosificación durante 1 a 7 días, p.ej. 2 a 5 días, antes de aumentar adicionalmente la dosificación, p.ej. hasta la dosificación diaria estándar.

Por ejemplo, el primer aumento de la dosificación puede ocurrir del día 2 al día 5, p.ej. del día 2 al día 4, p.ej. el día 2, día 3, día 4 o día 5 después de la primera administración. El segundo aumento de la dosificación, si lo hubiera, puede ocurrir del día 4 a 10, p.ej. del día 4 a 6, p.ej. el día 5 después de la primera administración. El tercer aumento de la dosificación, si lo hubiera, puede ocurrir del día 6 a 10, p.ej. el día 6 o 7 después de la primera administración.

- 5 Se da a conocer también que ocurre un solo aumento de la dosificación antes de procurar la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica.

Se da a conocer también el uso de un modulador o agonista del receptor S1P en la fabricación de una medicación para el tratamiento de una afección autoinmunitaria a largo plazo, p.ej. esclerosis múltiple, en el que dicha medicación se administra de tal modo que durante los primeros 10 días de tratamiento, p.ej. de 7 a 10 días, p.ej. 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días o 5 días, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P se procura a una dosificación inicial hasta 80 veces menor, p.ej. hasta 40 veces menor, p.ej. hasta 30 veces menor, p.ej. hasta 20 veces menor, p.ej. hasta 10, 5 o 3 veces menor que la dosis diaria estándar, p.ej. la dosis terapéutica. Opcionalmente, la dosis se eleva entonces por etapas hasta la dosis diaria estándar, p.ej. la dosis terapéutica.

15 Las medicaciones preferidas comprenden la medicación de pacientes que padecen enfermedades autoinmunitarias, p.ej. esclerosis múltiple, polimiositis, lupus nefrítico, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales o psoriasis. Se dan a conocer también medicaciones para pacientes que padecen esclerosis múltiple, por ejemplo esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) o esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP), p.ej. para pacientes que padecen EMRR. Como se observa en la Figura 2, la administración del compuesto A reduce el recuento linfocítico absoluto en la sangre de sujetos sanos.

20 El régimen de dosificación de la presente invención es particularmente útil para tratar pacientes con riesgo de efectos secundarios cardiacos, por ejemplo pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca, arritmias, pacientes con bloqueos auriculoventriculares en alto grado o síndrome de disfunción sinusal, pacientes con un historial de episodios sincopales, o pacientes que requieren o bajo tratamiento con betabloqueantes, o pacientes que requieren o bajo tratamiento antiarrítmico, tales como pacientes bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina, procainamida) o clase III (p.ej. amiodarona, sotalol).

25 Se selecciona la dosificación diaria estándar para procurar el equilibrio óptimo de eficacia frente a seguridad. Se da a conocer también que la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica del modulador del receptor S1P, p.ej. compuesto A, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 0,1 mg.

30 En una realización, la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica, puede estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 15 mg, p.ej. de aproximadamente 22 a aproximadamente 18 mg. Como alternativa, la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica, puede estar en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 11 mg, p.ej. de aproximadamente 14 a aproximadamente 12 mg. En otra realización, la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica, puede estar en el intervalo de aproximadamente 11 a aproximadamente 9 mg, p.ej. aproximadamente 10 mg. Como alternativa, la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica, puede estar en el intervalo de aproximadamente 9 a aproximadamente 5 mg, p.ej. de aproximadamente 8 a aproximadamente 6 mg. La dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica, puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 3 mg, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 1 mg. Como alternativa, la dosis terapéutica puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 0,6 mg, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,4 mg, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,2 mg o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,1 mg.

Para el compuesto A, puede ser un ejemplo de dosificación diaria estándar una dosificación diaria comprendida entre 8 y 10 mg, p.ej. puede ser de 10 u 8 mg. Como alternativa, la dosificación diaria estándar de compuesto A puede ser como se especifica en el párrafo precedente.

45 Se da a conocer también que la dosificación inicial máxima está entre 0,25 mg y 0,5 mg, preferiblemente 0,25 mg. Este es particularmente el caso para el compuesto A.

Es un intervalo de dosificación particularmente preferido del modulador o agonista del receptor S1P, p.ej., 0,1-10 mg, p.ej. 0,2-10 mg, p.ej. 0,25-10 mg, durante el periodo inicial de tratamiento.

50 Por ejemplo, durante los primeros días de tratamiento, p.ej. hasta los primeros 10-12 días, el régimen puede ser de 0,25 mg/0,5/10 mg, respectivamente; o de 0,25 mg/0,5/2/4/10 mg, respectivamente; o de 0,25 mg/0,5/1/2/4/8/10 mg. Como alternativa, el régimen puede ser de 0,25 mg/0,25 mg/0,5 mg/0,75 mg/1,25 mg/2 mg/3 mg/5 mg/8 mg/10 mg/10 mg/10 mg. De forma adecuada, estos regímenes de dosificación se administran según una serie de Fibonacci, concretamente la dosificación procurada un día específico es la suma de las dosificaciones de los dos días anteriores, opcionalmente con una variación en cualquier día de  $\pm 40\%$ , p.ej.  $\pm 30\%$ ,  $\pm 20\%$  o  $\pm 10\%$  de la suma de las dosificaciones de los dos días anteriores. Estos regímenes están particularmente adaptados para el compuesto A.

55 Después de ello, se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar.

En una serie de realizaciones específicas o alternativas adicionales, se da a conocer adicionalmente:

- 5 1.1 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal modo a un sujeto que la reducción diaria de la frecuencia cardíaca (p.ej. la frecuencia cardíaca diaria media o mínima) sea de aproximadamente 2 latidos/min o menos.
- 10 1.2 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal modo a un sujeto que el día en que se administra la dosificación terapéutica de dicho modulador o agonista del receptor S1P, la reducción de la frecuencia cardíaca (p.ej. la frecuencia cardíaca media o mínima) es de 2 latidos/min o menos.
- 15 1.3 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra a una dosificación inferior a la dosificación estándar, p.ej. una dosificación hasta 80 veces menor, p.ej. hasta 40 veces menos, p.ej. hasta 30 veces menor, que la dosificación diaria estándar durante el periodo inicial, p.ej. durante los primeros 10 días de tratamiento. Opcionalmente, se aumenta entonces la dosificación por etapas hasta la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica, de dicho agonista del receptor S1P.
- 20 1.4 Un método para proporcionar un tratamiento de agonista del receptor S1P, en el que dicho agonista del receptor S1P se administra de tal modo que, durante el periodo inicial de tratamiento, se administra el tratamiento de agonista del receptor S1P a una dosificación diaria inferior a la dosificación diaria estándar, se eleva la dosificación diaria hasta la dosificación diaria estándar y después de ello se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar.
- 25 1.5 Un modulador o agonista del receptor S1P para uso en la fabricación de una medicación, en el que dicho modulador o agonista del receptor S1P se procura a una dosificación inferior a la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P durante el periodo inicial de tratamiento y entonces se aumenta, opcionalmente por etapas, hasta la dosificación diaria estándar de dicho agonista del receptor S1P.
- 30 1.6 Uso de un modulador o agonista del receptor S1P, que a dosificaciones terapéuticas induce un efecto cronotrópico negativo en un paciente, en la fabricación de una medicación, en el que, antes de comenzar la administración del modulador o agonista del receptor S1P a su dosificación diaria estándar, se administra dicho modulador o agonista del receptor S1P, durante el periodo inicial de tratamiento, a una dosificación diaria que es menor que la dosificación diaria estándar.
- 35 1.7 Uso de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. un compuesto de fórmula IA o IB como se definen anteriormente, que a dosificación terapéutica induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, en la fabricación de una medicación, p.ej. para el tratamiento de una afección autoinmunitaria, p.ej. esclerosis múltiple, en el que dicha medicación se administra de tal modo a un sujeto que, el día que se administra la dosificación terapéutica de dicho modulador o agonista del receptor S1P, la reducción de la frecuencia cardíaca es de 2 latidos/min o menos.
- 40 Durante el periodo inicial de tratamiento, p.ej. los 10 días iniciales, p.ej. 9 días, 8, 7 o 6 días de tratamiento, la dosificación diaria del modulador o agonista del receptor S1P es inferior a la dosificación estándar, y se eleva por etapas hasta 6 veces, p.ej. 2 o 3 veces, hasta la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P, y después de ello se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.
- 45 1.8 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal modo que, durante el periodo inicial de tratamiento, p.ej. los 10 u 8 días iniciales de tratamiento, o 7 a 6 días de tratamiento, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P es entre 40 y 1,25 veces menor que la dosificación diaria estándar; por ejemplo 40 veces, 20 veces, 10 veces, 5 veces y 2-3 veces menor que la dosificación diaria estándar, respectivamente, y después de ello se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.
- 50 1.9 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal modo que, durante los 2 a 4 días iniciales de tratamiento, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P no sea mayor de 1/80, 1/40, 1/30, 1/20 o 1/10 de la dosis diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.
- 55 1.10 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal modo que, durante los 10 días iniciales, p.ej. 9 días, 8, 7 o 6 días, p.ej. 6 días de tratamiento, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P es inferior a la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P, y se eleva entonces la dosificación de modo que se administre la dosificación diaria estándar después de varios aumentos de

dosis, hasta 10, p.ej. hasta 6, p.ej. 2 o 3 aumentos de dosis, y después de ello se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar de dicho agonista del receptor S1P.

5 1.11 Uso de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. un compuesto de fórmula IA o IB como se definen en la presente memoria, que, a dosificación terapéutica, induce un efecto cronotrópico negativo en un paciente, en la fabricación de una medicación p.ej. para el tratamiento de una afección autoinmunitaria, p.ej. esclerosis múltiple, en el que, antes de comenzar la administración del modulador o agonista del receptor S1P a su dosificación diaria estándar, se administra dicho modulador o agonista del receptor S1P a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar durante el periodo inicial de tratamiento.

10 1.12 Uso de un compuesto A, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, en el que, antes de comenzar la administración de compuesto A, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, a la dosificación diaria estándar, se administra dicho compuesto a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar durante el periodo inicial de tratamiento (p.ej. hasta 10 días).

15 1.13 Uso como se define en los párrafos 1.1 a 1.12, en el que el periodo inicial de tratamiento es de hasta 10 días, p.ej. hasta 8 días, p.ej. una semana o 6 días o 3-5 días, p.ej. 3 o 4 días.

1.14 El uso del compuesto A en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra, después de un régimen inicial como se define anteriormente en la presente memoria, a una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg o aproximadamente 8 mg.

20 1.15 El uso como se define en los párrafos 1.1 a 1.14, en el que se procura la medicación a un paciente que padece problemas cardiacos, p.ej. que tiene riesgo de insuficiencia cardiaca.

1.16 Uso como se define en los párrafos 1.1 a 1.15 para tratar una enfermedad autoinmunitaria, p.ej. esclerosis múltiple.

25 1.17 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal modo a un sujeto que se limite o reduzca el posible riesgo de bloqueo AV a un nivel clínicamente no significativo. Preferiblemente, el uso es entonces como se define en 1.1 a 1.16.

30 1.18 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal modo a un sujeto que el ritmo sinusal del paciente sea normal durante la administración de la medicación al paciente. Preferiblemente, el uso es entonces como se define en 1.1 a 1.16.

1.19 El uso como se define en 1.1 a 1.16, en el que la medicación se procura a un paciente que tiene riesgo de bloqueo AV.

1.20 El uso como se define en 1.1 a 1.16, en el que la medicación se procura a un paciente que experimenta síntomas que incluyen mareos, fatiga y palpitaciones.

35 1.21 El uso como se define en 1.1 a 1.16, en el que la medicación se procura a un paciente con bloqueo auriculoventricular en alto grado o síndrome de disfunción sinusal.

1.22 El uso como se define en 1.1 a 1.16, en el que la medicación se procura a un paciente con arritmias, p.ej. que requiere o está bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina, procainamida) o clase III (p.ej. amiodarona, sotalolol).

40 1.23 El uso como se define en 1.1 a 1.16, en el que la medicación se procura a un paciente que requiere o está bajo terapia con betabloqueante.

45 1.24 El uso como se define en 1.1 a 1.23, en el que la medicación se procura a un paciente, p.ej. un paciente que padece esclerosis múltiple, en el que la administración de dicho modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, se ha suspendido durante más de 4 días, p.ej. más de 6, 8 o 10 días, p.ej. más de 12 días, p.ej. más de 14 días.

Se da a conocer también:

50 2.1 Un método de tratamiento con un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, siendo la mejora que dicho modulador o agonista del receptor S1P se administra de tal modo que, durante el periodo inicial de tratamiento, p.ej. los 10 días iniciales, p.ej. 9 días, 8, 7 o 6 días de tratamiento, la dosificación es inferior a la dosificación estándar, p.ej. hasta 80 veces menor, p.ej. hasta 40 veces menor, p.ej. 30 veces menor, que la dosificación diaria estándar y se aumenta, opcionalmente por etapas, hasta la dosificación diaria estándar. Después de ello, se continúa el tratamiento con la dosificación diaria eficaz estándar.

- 5 2.2 Un método para tratar un paciente necesitado de ello, comprendiendo dicho método administrar un modulador o agonista del receptor S1P que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardiaca, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, de tal manera que, el día que se administra la dosificación terapéutica, la reducción de la frecuencia cardiaca (p.ej. la frecuencia cardiaca diaria media o mínima) no sea clínicamente significativa, preferiblemente está limitada a 2 latidos/min o menos.
- 2.3 Un método como se define en 2.1 y 2.2, que comprende administrar al sujeto dosis subterapéuticas de agonista del receptor S1P durante el periodo inicial de tratamiento.
- 10 2.4 Un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria, p.ej. esclerosis múltiple, en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto un régimen inicial de modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar.
- 15 2.5 Un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar durante el periodo inicial de tratamiento, p.ej. los primeros 10 días, 9 días, 8, 7 o 6 días, y elevar la dosificación diaria por etapas hasta la dosificación diaria estándar.
- 20 2.6 Un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto un régimen inicial hasta 80 veces menor, p.ej. 40 veces menor, p.ej. 30 veces menor que la dosificación diaria estándar, y después de ello la dosificación diaria de modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo.
- 25 2.7 Un método de mejora o prevención de un efecto secundario cronotrópico negativo asociado a un tratamiento que usa un modulador o agonista de S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, de un sujeto que padece una enfermedad autoinmunitaria, que comprende administrar al sujeto necesitado de ello dicho modulador o agonista del receptor S1P a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar durante el periodo de tratamiento inicial y elevar la dosificación diaria por etapas hasta la dosificación diaria estándar.
- 30 2.8 Un método de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un paciente necesitado de dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar compuesto A, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación terapéutica diaria estándar durante el periodo inicial de tratamiento, y después de ello comenzar la administración de dicho compuesto a la dosificación terapéutica diaria estándar requerida.
- 35 2.9 Un método de mejora o prevención de un efecto secundario cronotrópico negativo asociado al tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria con compuesto A o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método administrar compuesto A a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar durante el periodo inicial de tratamiento, y elevar entonces la dosificación diaria, opcionalmente por etapas, hasta la dosificación diaria estándar.
- 2.10 Un método como se define en los párrafos 2.1 a 2.9, en el que el periodo inicial de tratamiento es de hasta 10 días, p.ej. de hasta 8 días, p.ej. de una semana o 6 días.
- 40 2.11 Un método como se define en los párrafos 2.1 a 2.9, en el que el periodo inicial de tratamiento es de 6-14 días, p.ej. 7-10 días o, p.ej. 6 días, 7 días o menos, como se describe anteriormente en la presente memoria.
- 2.12 Un método como se define en los párrafos 2.1 o 2.9 para tratar una enfermedad autoinmunitaria, p.ej. esclerosis múltiple.
- Se da a conocer también:
- 45 3.1 Un modulador o agonista del receptor S1P como se define en la presente memoria para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, en el que el modulador o agonista del receptor S1P se administra según un régimen de dosificación como se define en la presente memoria.
- 3.2 Compuesto A, o una sal o profármaco del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria (p.ej. esclerosis múltiple), en el que dicho compuesto se administra según un régimen de dosificación como se define en la presente memoria.
- 50 Se da a conocer también:
- 4.1 Un kit que contiene unidades diarias de medicación de un modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo, de dosificación diaria variable, en el que dichas dosis son inferiores a la dosificación diaria estándar. Por ejemplo, las unidades diarias de dicho modulador o agonista del receptor S1P pueden ser aproximadamente 1/40, 1/10 y 1/2 de la dosis estándar de modulador o agonista del receptor S1P,

respectivamente; o aproximadamente 1/30, 1/15 y 1/8; o aproximadamente 1/10, 1/5 y 1/2,5 de la dosis diaria estándar, o aproximadamente 1/10 o 1/4 de la dosis estándar. En un aspecto, el kit comprende dosificaciones de 0,5 mg, 2 mg y 10 mg. El kit puede comprender adicionalmente unidades para la dosificación diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P, p.ej. compuesto A o una sal o profármaco del mismo. El kit puede contener también instrucciones para uso.

4.2 Un kit que comprende unidades de medicación de un compuesto A o una sal o profármaco del mismo para administración según el régimen de dosificación definido en la presente memoria, en el que se proporcionan una o más unidades de dosis baja de una potencia de dosis por debajo de la dosis diaria estándar de dicho compuesto durante el periodo inicial de tratamiento. En una realización, el kit puede comprender solo una unidad de dosis baja de medicación a una potencia de dosificación correspondiente a una dosificación inicial del modulador o agonista del receptor S1P. Un paciente puede tomar entonces una unidad de la medicación de dosis baja durante un número especificado de días y entonces, opcionalmente, dos o más unidades por día los días posteriores hasta comenzar la terapia con una unidad de medicación que comprenda la dosis diaria estándar de agonista del receptor S1P. En una realización alternativa, el kit puede comprender una serie de unidades de dosis baja de medicación con un intervalo de potencias de dosificación, de modo que pueda administrarse al paciente una unidad de dosificación al día, pero la cantidad de modulador o agonista del receptor S1P administrada pueda aumentarse hasta que comienza la terapia a la dosificación diaria estándar. Por ejemplo, el kit puede comprender 2, 3 o 4, p.ej. 3 formas de dosificación diferentes.

En un aspecto, el kit puede comprender un envase, p.ej. un envase que contiene 1-5, p.ej. 2-4, p.ej. 3 formas de dosificación diferentes. El envase puede comprender porciones de almacenamiento individuales, conteniendo cada porción la dosificación diaria del paciente para un día dado durante el transcurso del tratamiento. La dosificación diaria puede estar formada por una o más formas de dosificación diferentes. En un aspecto de esta realización, el kit comprende un envase blíster que contiene 2-4, p.ej. 3 formas de dosificación diferentes, en que los blísteres en el envase contienen las dosificaciones diarias para administración al paciente durante la fase de tratamiento inicial, en el que la dosificación diaria está formada por una o más formas de dosificación diferentes. En un aspecto de esta realización, el envase, p.ej. el envase blíster, puede comprender una serie de blísteres correspondientes al número de días del periodo inicial de tratamiento. En otro aspecto, el envase blíster puede contener también uno o más blísteres que contienen la dosificación terapéutica final, p.ej. de modo que el periodo de tratamiento total que incluye la forma de dosificación baja y de dosificación terapéutica dure un periodo de tiempo clínicamente conveniente, p.ej. una semana o dos semanas.

Se da a conocer también:

5.1 Un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto una dosificación diaria de compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad como se define anteriormente en la presente memoria.

5.2. El método como se define en 5.1, en el que la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple.

Se da a conocer también:

6.1 Un método para valorar la necesidad o adecuación de un paciente para un régimen de tratamiento como se describe anteriormente (p.ej. en cualquiera de los aspectos o realizaciones especificados dados a conocer en la presente memoria) que comprende las etapas de:

(i) determinar si el paciente para tratar con un modulador o agonista del receptor S1P está en una categoría para la que el uso de un régimen de tratamiento como se describe anteriormente pueda ser beneficioso; y

(ii) si el paciente entra dentro de esta categoría, tratar el paciente usando un régimen de tratamiento como se describe anteriormente.

6.2 El método como se define en 6.1, en el que el paciente puede estar en la categoría anterior si él o ella padece o es susceptible de insuficiencia cardíaca, arritmias, bloqueos auriculoventriculares en alto grado o síndrome de disfunción sinusal o tiene un historial de episodios sincopales; o está experimentando tratamiento con betabloqueante o antiarrítmico, p.ej. está bajo tratamiento con fármaco antiarrítmicos; o ha experimentado una interrupción o descanso del tratamiento en el régimen de dosificación de mantenimiento, p.ej. un descanso de más de 4 días, más de 6, 8, 10, 12 o 14 días.

El régimen del modulador o agonista del receptor S1P que se administra al sujeto según la invención puede procurarse durante o al inicio de una terapia de enfermedad autoinmunitaria, p.ej. durante los 10 días iniciales, o después de una interrupción de la terapia con modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo una interrupción de más de 4 días, por ejemplo más de 6, 8 o 10 días, más de 12 días o más de 14 días.

Puede demostrarse la utilidad de un régimen de dosificación de modulador o agonista del receptor S1P en el tratamiento de enfermedades o afecciones como se especifican anteriormente en la presente memoria en ensayos animales o clínicos estándares, p.ej. de acuerdo con los métodos descritos a continuación en la presente memoria.

**Ejemplo 1**

Se procuran dosis crecientes de compuesto A, a partir de 0,25 mg una vez al día y terminando a la dosis terapéutica máxima de 10 mg una vez al día, a 28 sujetos durante 12 días como se especifica en la Tabla 1 siguiente. Se incluye también en el estudio un grupo de placebo y un grupo de control positivo que recibe la dosis terapéutica final de 10 mg (cada uno de 14 sujetos).

**Tabla 1**

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
DT nº 1 (14 sujetos) dosis (mg)	0,25	0,25	0,25	0,5	1	2	4	8	10	10	10	10
DT nº 2 (14 sujetos) dosis (mg)	0,25	0,25	0,5	0,75	1,25	2	3	5	8	10	10	10
Placebo (14 sujetos)	pbo	pbo	pbo	pbo	pbo	pbo	pbo	pbo	pbo	pbo	pbo	Pbo
Dosis de 10 mg (14 sujetos)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

El día -1 (valor de referencia) los sujetos experimentan valoraciones del valor de referencia incluyendo monitorización Holter de 24 horas y valoraciones telemétricas. Los sujetos permanecen en telemetría continua, empezado antes del desayuno el día -1 y prosiguiendo a lo largo del periodo de administración hasta el día 13 (24 horas después de la última dosis). Durante este periodo de 13 días de recogida continua de la frecuencia cardiaca para cada sujeto, se obtiene un valor de frecuencia cardiaca cada minuto ("frecuencia cardiaca unitaria por minuto"), representando el valor medio de frecuencia cardiaca durante ese minuto. La base de datos de frecuencia cardiaca para cada sujeto contiene aproximadamente 17.280 observaciones (13 días x 24 h x 60 min).

Se efectúan las valoraciones farmacodinámicas y de seguridad hasta 24 horas después de la última dosis. Se valora el ritmo cardiaco mediante monitorización Holter continua de 24 horas el día -1, día 1, día 11 y día 12. Para cada dosificación a cada sujeto, se administra el fármaco lo más cercano que sea prácticamente posible al momento administrado el día -1. Las valoraciones de seguridad incluyen exámenes físicos, signos vitales y medidas corporales, evaluaciones de ECG de 12 derivaciones, evaluaciones de laboratorio clínico estándar, hematología, química de la sangre, análisis de orina, monitorización de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves.

El efecto cronotrópico diario se define como la reducción porcentual de la  $FC_{\min}$  entre dos días consecutivos. Se calcula los días 1 a 12.

Se capturan los datos de ECG Holter continuos de 24 h mediante un monitor Holter digital (12 derivaciones, los días -1, 1, 6 y 8) y se transfieren para interpretación e información. La monitorización de Holter empieza aproximadamente a las 7:00 y el momento de administración de dosis se considera como el tiempo "0 horas". Los "cortes" de Holter derivan del conjunto de datos a intervalos de 1 h, partiendo del día -1 y siguiendo durante 24 horas o el final del conjunto de datos de monitorización Holter depurados.

Intervalos de conducción cardiaca: la monitorización de arritmia incluye la frecuencia y duración de las pausas sinusales ( $>2$  s y  $> 3$  s) y los bloqueos auriculoventriculares. Se registran también la frecuencia y duración de la ectopia auricular y ventricular y el ritmo sinusal.

Se define el efecto cronotrópico como la reducción porcentual de la  $FC_{\min}$  (frecuencia cardiaca mínima) entre dos días consecutivos. Se calcula los días 1 a 12.

**Resultados:****35 Frecuencia cardiaca**

Se muestra en la **Figura 1** la variación en la frecuencia cardiaca mínima  $FC_{\min}$  (mínimo de frecuencias cardiacas medias en 24 horas) durante el transcurso del estudio.

En el grupo de placebo, la frecuencia cardiaca media diaria variaba aproximadamente 5 lpm (latidos por min) durante el transcurso del estudio, con tendencia a que la frecuencia cardiaca aumentara aproximadamente 3-4 lpm del día -1 al día 2.

El grupo de tratamiento con 10 mg de compuesto A manifestaba una reducción significativa de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 8 lpm del día -1 al día 1, seguido de un aumento de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 5 lpm del día 1 al día 2 y un aumento adicional de aproximadamente 3 lpm del día 2 al día 4. Ambos grupos de titulación de compuesto A manifiestan una reducción gradual de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 1-2 lpm al día, dando una reducción total de aproximadamente 4-5 lpm durante los primeros 7

días de la titulación de dosis, después de lo cual la frecuencia cardiaca aumentaba a aproximadamente el nivel del placebo durante los siguientes 2-3 días.

El inicio de la dosis de 10 mg de compuesto A los días 8 y 9 del estudio no dio como resultado una caída significativa de la frecuencia cardiaca en comparación con el ritmo cardiaco medido los días precedentes.

- 5 Estos resultados indican que el uso de un régimen de titulación de dosis según la invención atenúa el efecto cronotrópico negativo observado el día 1 del inicio de tratamiento con dosis de 10 mg de compuesto A.

**Beneficios adicionales**

10 La Tabla 2 muestra el número de ectopias ventriculares y supraventriculares (EV y ESV respectivamente) y el número total de pausas mayores de 2 segundos observadas durante el ensayo en pacientes de las 4 ramas del estudio.

**Tabla 2**

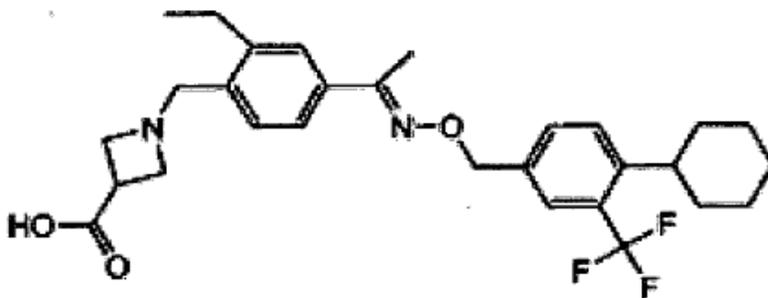
	Categoría	DT nº 1 (N= 14) n (%)	DT nº 2 (N= 14) n (%)	10 mg (N= 14) n (%)	PBO (N= 14) ñ (%)
Número total de ESV*	0-10	1 (7,1 %)	0	1 (7,1 %)	1 (7,1 %)
	11-20	3 (21,4 %)	1 (7,1 %)	2 (14,3 %)	3 (21,4 %)
	21-50	2 (14,3 %)	4 (28,6 %)	5 (35,7 %)	4 (28,6%)
	>50	8 (57,1 %)	9 (64,3 %)	6 (42,9 %)	6 (42,9 %)
Número total de EV*	0-5	3 (21,4 %)	3 (21,4 %)	6 (42,9 %)	6 (42,9 %)
	6-10	5 (35,7 %)	2 (14,3 %)	4 (28,6 %)	2 (14,3 %)
	11-30	4 (28,6 %)	5 (35,7 %)	1 (7,1 %)	5 (35,7 %)
	>30	2 (14,3 %)	4 (28,6 %)	3 (21,4 %)	1 (7,1 %)
Número total de pausas > 2 s*	0	10 (71,4 %)	13 (92,9 %)	10 (71,4 %)	14 (100,0 %)
	1	1 (7,1 %)	0	1 (7,1 %)	0
	>1	3 (21,4%)	1 (7,1 %)	3 (21,4%)	0

\*En cualquier momento durante el periodo de tratamiento de 12 días.

15 Esta tabla muestra que el segundo régimen de titulación DT nº 2 (en que la dosificación aumenta en una secuencia de Fibonacci) da un menor número de pausas cardiacas mayores de 2 segundos que otros regímenes de tratamiento activo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P de fórmula la



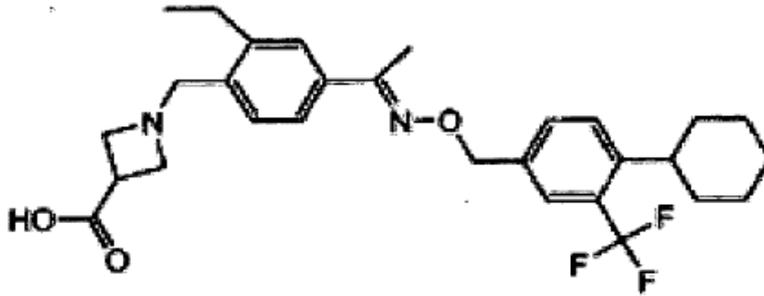
ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxiimino)etil]-2-etilbencil}azetidín-3-carboxílico (compuesto A),

- 5 una sal, una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que dicho profármaco se transforma en el compuesto de fórmula la mediante hidrólisis,
- para uso en el tratamiento de una afección autoinmunitaria, en el que dicho modulador o agonista del receptor S1P se procura a una dosificación inferior a la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P durante el periodo inicial de tratamiento, y entonces se aumenta la dosificación hasta la dosificación diaria estándar de dicho agonista de receptor S1P.
- 10 2. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una afección autoinmunitaria según la reivindicación 1, en el que se usa el compuesto A como sal hemifumarato.
3. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria según la reivindicación 1 o 2, en el que se administra durante el periodo inicial la dosificación diaria según una serie de Fibonacci.
- 15 4. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una afección autoinmunitaria según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el periodo inicial de tratamiento es de 5 días.
5. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una afección autoinmunitaria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se procura la misma dosis durante los primeros 2 días de tratamiento.
- 20 6. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación para uso en el tratamiento de una afección autoinmunitaria según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el primer aumento de dosificación ocurre el día 3.
7. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el segundo aumento de dosificación ocurre el día 4.
- 25 8. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la dosis inicial máxima es de 0,25 mg.
- 30 9. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la dosificación diaria estándar es de 1 a 3 mg.
10. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto A se usa para tratar pacientes con riesgo de efectos secundarios cardiacos, pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca, arritmias, pacientes con bloqueos auriculoventriculares en alto grado o síndrome de disfunción sinusal, pacientes con historial de episodios sincopales, pacientes que requieren o están bajo tratamiento con betabloqueantes, pacientes que requieren o están bajo tratamiento antiarrítmico o pacientes bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase Ia o clase III.
- 40 11. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto A

se usa para tratar pacientes que han experimentado una interrupción o descanso del tratamiento en el régimen de dosificación de mantenimiento de más de 4 días.

5 12. Un compuesto modulador o agonista del receptor S1P según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la afección autoinmunitaria es esclerosis múltiple.

13. Un kit que comprende un envase blíster que contiene cuatro formas de dosificación diferentes de un modulador o agonista del receptor S1P de fórmula la



ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxiimino)etil]-2-etilbencil}azetidín-3-carboxílico (compuesto A),

10 o una sal o profármaco del mismo, en el que dicho profármaco puede transformarse en el compuesto de fórmula la mediante hidrólisis,

en que los blísteres en el envase contienen las dosificaciones diarias para administración al paciente durante la fase inicial de tratamiento, para uso como se define en la reivindicación 1.

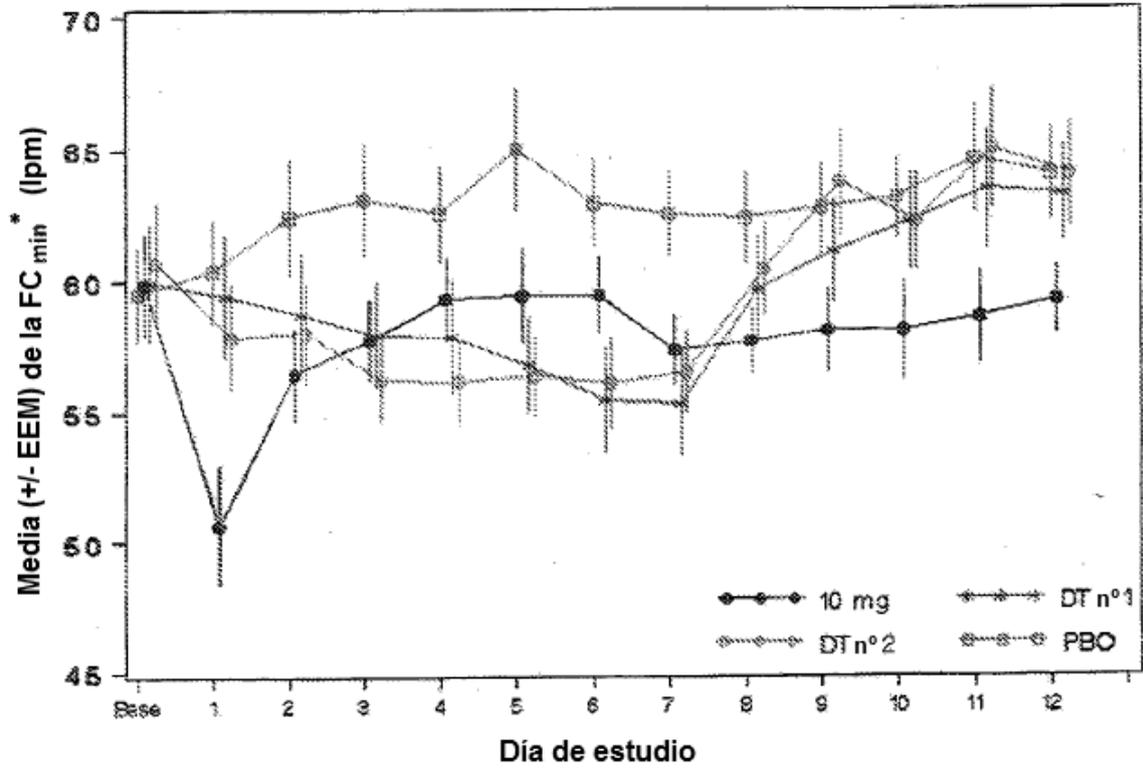


Figura 1

**Cambio medio del recuento linfocítico absoluto después de múltiples dosis diarias de compuesto A en sujetos sanos**

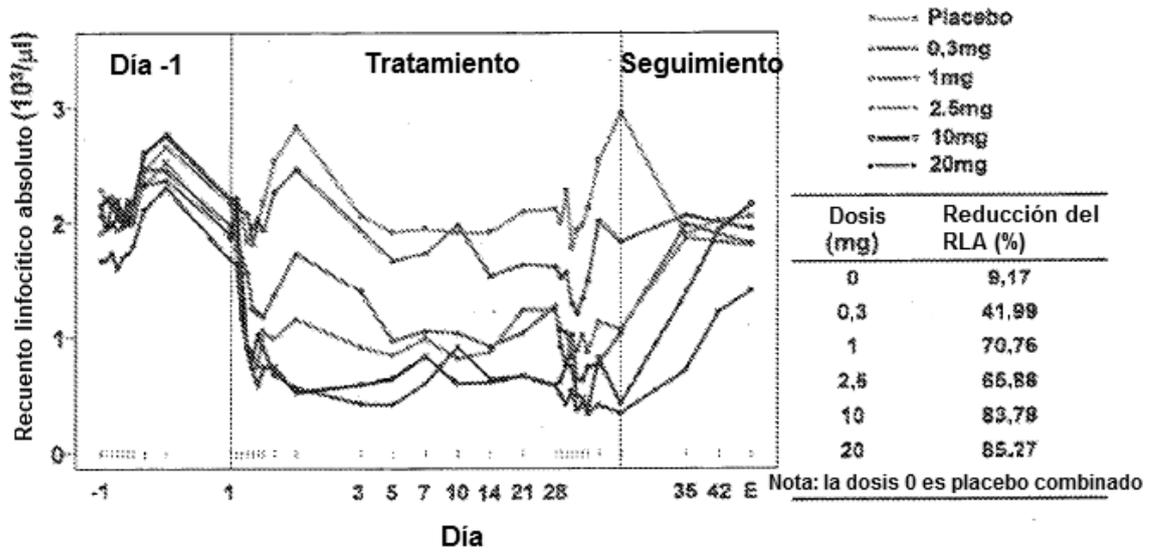


Figura 2