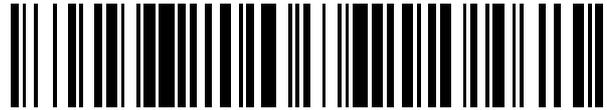


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 416**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/145** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2011** **E 11720419 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016** **EP 2566473**

54 Título: **Régimen de dosificación de derivados de sulfuro de diarilo**

30 Prioridad:

**06.05.2010 EP 10162082**

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

**04.03.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GERGELY, PETER;  
LEGANGNEUX, ERIC y  
WALLSTROEM, ERIK**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 562 416 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 derivados de sulfuro de diarilo

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un régimen de dosificación para ciertos derivados de sulfuro de diarilo o agonistas útiles como agentes inmunosupresores o inmunomoduladores. De manera más específica, la presente invención se refiere a un régimen de dosificación que usa estos derivados de sulfuro de diarilo para el tratamiento de pacientes que padecen enfermedades o trastornos autoinmunitarios.

**Antecedentes de la invención**

10 Los derivados de sulfuro de diarilo para el uso en la invención son moduladores o agonistas de receptores de S1 P que se señalan como agonistas en uno o más receptores de 1-fosfato de esfingosina, por ejemplo, S1 P1 a S1 P8. La unión de un agonista a un receptor de S1P, por ejemplo, puede dar como resultado la disociación de las proteínas G heterotríméricas intracelulares hasta G $\alpha$ -GTP y G $\beta\gamma$ -GTP, y/o la fosforilación incrementada del receptor ocupado por el agonista, y/o la activación de rutas de señalización/quinasas posteriores.

15 Los moduladores o agonistas de receptores de S1 P 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 de receptores de S1 P en la prevención del rechazo de transplantes en modelos en rata (piel, corazón, hígado, intestino delgado), perro (riñón), y mono (riñón). Además, debido a su potencia inmunomoduladora, los moduladores o agonistas de receptores de S1 P también son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. En particular, se ha demostrado la eficacia del agonista de  
20 receptores de S1 P FTY720 en el tratamiento de la esclerosis múltiple en seres humanos (como se describió, por ejemplo, en "FTY720 therapy exerts 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 oct. 2008;71(16):1261-7; y "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; FTY720 D2201 Study Group. N Engl J Med. 14 sep. 2006;355(11):1124-40.).

25 Los moduladores o agonistas de receptores de S1P pueden producir un efecto cronotrópico negativo, p.ej. a dosis terapéuticas, es decir, pueden reducir el ritmo cardiaco, como se describió, p.ej., en "FTY720: Placebo-Controlled Study of the Effect on Cardiac Rate and Rhythm in Healthy Subjects", Robert Schmoeder, 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 disminución de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 8 latidos/min (LPM).

30 Como consecuencia de este efecto secundario, ciertas terapias con un modulador o agonista de S1 P se pueden tener que iniciar bajo una estrecha supervisión médica para comprobar que la frecuencia cardiaca se mantiene a un nivel aceptable. Esto puede implicar la hospitalización de los pacientes, lo que hace que el tratamiento sea más caro y complicado.

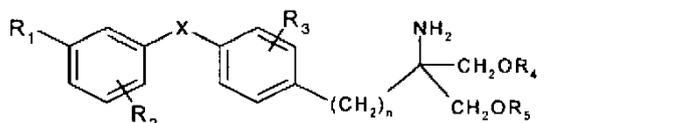
35 Los derivados de sulfuro de diarilo de la invención en general se toleran bien, y dan lugar a un efecto cronotrópico negativo comparativamente leve. Sin embargo, incluso un efecto cronotrópico negativo leve puede dar lugar a ciertas molestias a los pacientes, por ejemplo en pacientes que tienen una baja frecuencia cardiaca en reposo. Tales molestias pueden afectar al cumplimiento por parte del paciente, p.ej. actuando como un factor desmotivador para reanudar el tratamiento tras un descanso del tratamiento.

40 Además, una reducción del efecto cronotrópico negativo puede posibilitar el uso de un intervalo de dosificación más amplio, ya que el efecto cronotrópico negativo observado a menudo se incrementa con una dosificación incrementada.

45 Por lo tanto, existe la necesidad de reducir el efecto secundario cronotrópico negativo que se puede generar por la administración de los derivados de sulfuro de diarilo anteriores, mientras se mantiene 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 aumentar el cumplimiento por parte de los pacientes.

**Descripción breve de la invención**

Los compuestos de la invención están incluidos en la fórmula I:



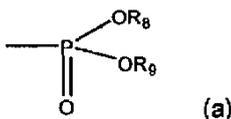
50

en la que X es O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

5 R<sub>1</sub> es halógeno, trihalometilo, -OH, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometoxi, fenoxi, ciclohexilmetiloxi, piridilmetoxi, cinamiloxi, naftilmetoxi, fenoximetilo, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfino, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, benciltio, acetilo, nitro o ciano, o fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub> o fenil-alcoxi C<sub>1-4</sub>, y cada grupo fenilo de la misma está sustituido opcionalmente con halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sub>2</sub> es H, halógeno, trihalometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>, fenetilo o benciloxi;

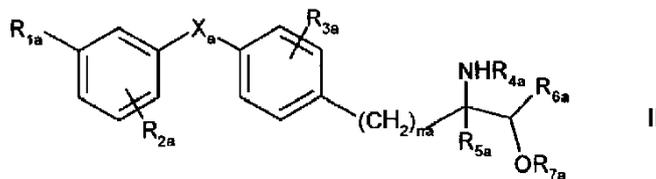
R<sub>3</sub> es H, halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, benciloxi, fenilo o alcoxi C<sub>1-4</sub>-metilo; cada R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente, es H o un residuo de fórmula (a)



10 en la que cada R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, independientemente, es H o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con halógeno; y n es un número entero de 1 a 4;

o una sal, hidrato, solvato, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;

o un compuesto de fórmula II



15 en la que

R<sub>1a</sub> es halógeno, trihalometilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfino, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, aralquilo, aralquiloxi o fenoxi sustituido opcionalmente;

R<sub>2a</sub> es H, halógeno, trihalometilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, aralquilo o aralquiloxi;

R<sub>3a</sub> es H, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio o benciloxi;

20 R<sub>4a</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, benzoilo o bencilo sustituido opcionalmente, o acilo C<sub>1-5</sub> alifático inferior;

R<sub>5a</sub> es H, monohalometilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-metilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tiometilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, fenilo, aralquilo, alquenilo C<sub>2-4</sub> o alquinilo;

R<sub>6a</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>7a</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o un residuo de fórmula (a) como se definió anteriormente,

25 X<sub>a</sub> es O, S, SO o SO<sub>2</sub>; y

n<sub>a</sub> es un número entero de 1 a 4;

30 o una sal, hidrato, solvato, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y son para el uso en un método de tratamiento o profilaxis, opcionalmente de una afección autoinmunitaria, en la que el compuesto de la invención se administra a una dosificación inferior a la dosificación diaria estándar de dicho compuesto durante el periodo inicial de tratamiento y después se incrementa, opcionalmente por etapas, hasta la dosificación diaria estándar.

De acuerdo con la descripción, se proporciona un método para determinar la necesidad o idoneidad de un paciente para un régimen de tratamiento como se describe en cualquiera de los aspectos o realizaciones especificadas de la invención, que comprende las etapas de:

35 (i) determinar si el paciente a tratar con el compuesto de fórmula I o II, o una sal, hidrato, solvato, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en el primer aspecto, está en una categoría para la cual puede ser beneficioso el uso de un régimen de tratamiento como se describió anteriormente; y

(ii) si el paciente se halla dentro de esta categoría, tratar al paciente mediante el uso de un régimen de tratamiento como se describió anteriormente.

5 El paciente puede estar en la categoría anterior si padece o es susceptible de insuficiencia cardiaca, arritmias, bloqueos auriculoventriculares de grado elevado o síndrome de disfunción sinusal, o tiene un historial de episodios sincopales; o se está sometiendo a tratamiento con beta bloqueantes o antiarrítmicos, p.ej., está en tratamiento con fármacos antiarrítmicos; o se ha sometido a 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 ó 14 días.

10 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que contiene unidades, opcionalmente unidades diarias, de medicación de un compuesto de la invención, como se definió en el primer aspecto, de dosificación diaria variable, en el que dichas dosis son inferiores a la dosificación diaria estándar. En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un equipo que comprende unidades de medicación, opcionalmente unidades diarias, de un compuesto de la invención como se definió en el primer aspecto para la administración según el régimen de dosificación definido en cualquiera de los aspectos o realizaciones de la invención, en el que se proporcionan una o más unidades de dosis baja de una concentración de dosis por debajo de la dosis diaria estándar de dicho compuesto durante el periodo inicial de tratamiento.

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

### Descripción detallada de la invención

20 Sorprendentemente, se ha descubierto que mediante la administración de los compuestos de la invención según un régimen de dosificación específico, es posible reducir los efectos secundarios que pueden estar asociados a la administración de tales compuestos. Por ejemplo, mediante la administración de los compuestos según el régimen de dosificación específico de la presente invención, se puede reducir significativamente, o incluso eliminar completamente, el efecto secundario cronotrópico negativo. En particular, se puede evitar una reducción brusca de la frecuencia cardiaca.

25 Mediante la administración de estos compuestos según el régimen de dosificación específico de la presente invención, también se puede reducir significativamente o incluso eliminar completamente el riesgo de que el paciente que toma los compuestos padezca efectos cardiacos (p.ej. bloqueos auriculoventriculares (AV)) o pausas cardiacas, p.ej. pausas cardiacas mayores de 2 segundos. La reducción de los efectos o pausas cardiacas incluye la reducción de la gravedad, frecuencia y/o duración. Cuando el efecto cardiaco es un bloqueo AV, la expresión "bloqueo AV" incluye las categorías bloqueo AV I, bloqueo AV II Mobitz I/Wenckebach, bloqueo AV II Mobitz II y bloqueo AV II.

30 Los beneficios adicionales de la invención pueden incluir la reducción adicional del riesgo de otros posibles efectos adversos relacionados, p.ej., con la variación de la tensión arterial, efectos renales (p.ej., medidos por la elevación asintótica de las enzimas hepáticas) o efectos pulmonares.

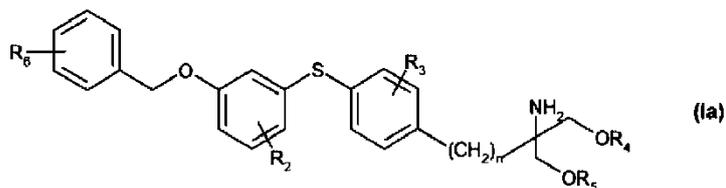
35 Además, el régimen de dosificación específico de la presente invención puede permitir la administración de los compuestos de la invención a categorías de pacientes para los que la proporción riesgo/beneficio puede ser de otra manera menos favorable. Tales pacientes podrían incluir, por ejemplo, pacientes que padecen o que son susceptibles de problemas cardiacos, p.ej. insuficiencia cardiaca o arritmias, pacientes que padecen o que son susceptibles de bloqueos auriculoventriculares de grado elevado o síndrome de disfunción sinusal, pacientes con historial de episodios sincopales, o pacientes en tratamiento con beta bloqueantes o antiarrítmicos, tales como pacientes en tratamiento con fármacos antiarrítmicos; o pacientes que se han sometido a 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 ó 14 días.

El régimen de dosificación de la presente invención es un régimen para el inicio de la terapia, que posibilita que se alcance la dosificación terapéutica diaria estándar de los compuestos con mínimos efectos cronotrópicos negativos y/o efectos de bloqueo AV posiblemente asociados a la terapia con moduladores de receptores de S 1 P.

### 45 Compuesto de fórmula I o II

Con respecto a los compuestos de fórmulas (I) y (II), el término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo y yodo. El término "trihalometilo" abarca trifluorometilo y triclorometilo. "alquilo C<sub>1-7</sub>" abarca alquilo de cadena lineal o ramificada, p.ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo. La frase "fenoxi opcionalmente sustituido" abarca los grupos fenoxi sin sustituir y los que tienen, en cualquier posición de su anillo benceno, un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo y yodo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>. El término "aralquilo", como en "grupo aralquilo" o "grupo aralquiloxi", abarca bencilo, difenilmetilo, fenetilo y fenilpropilo. Cualquier resto alquilo C<sub>1-4</sub>, p.ej. como está presente en "alcoxi C<sub>1-4</sub>", "alquil C<sub>1-4</sub>-tio", "alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo" o "alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo", abarca alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada, p.ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. La frase "grupo aralquilo opcionalmente sustituido" abarca los grupos aralquilo sin sustituir y los que tienen, en cualquier posición de su anillo benceno, un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo y yodo, trifluorometilo, alquilo inferior que tiene 1-4 átomos de carbono, o alcoxi inferior que tiene 1-4 átomos de carbono.

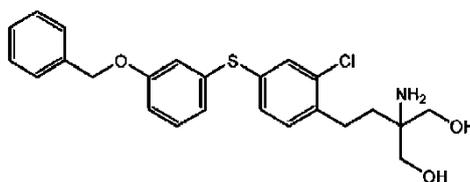
De manera más específica, los compuestos definidos dentro de los compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula la



en la que

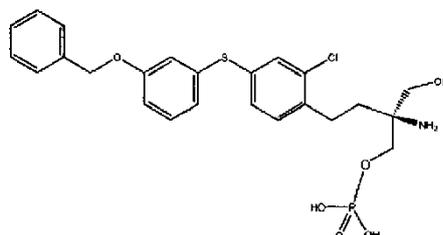
- 5  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $n$  son como se definieron anteriormente; y  
 $R_6$  es hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  o trifluorometilo.

Los compuestos concretos de la invención son

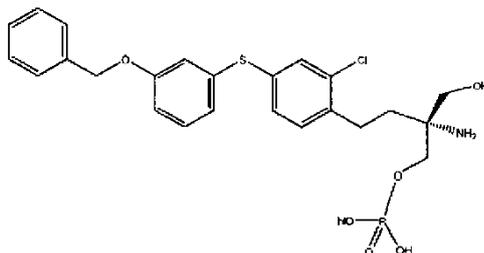


- 10 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol y su derivado de fosfato correspondiente, mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propil] éster de ácido fosfórico.

El mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propil] éster de ácido fosfórico se puede preparar enantioméricamente puro mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2005/021503 para proporcionar:

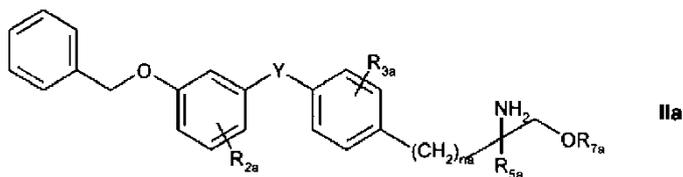


- 15 Mono-((S)-2-amino-4-[4-(3-benciloxi-fenilsulfanil)-2-cloro-fenil]-2-hidroximetil-butil)éster de ácido fosfórico o



Mono-((R)-2-amino-4-[4-(3-benciloxi-fenilsulfanil)-2-cloro-fenil]-2-hidroximetil-butil)éster de ácido fosfórico.

De manera más específica, los compuestos definidos de fórmula II son compuestos de fórmula (IIa)



- 20 en la que

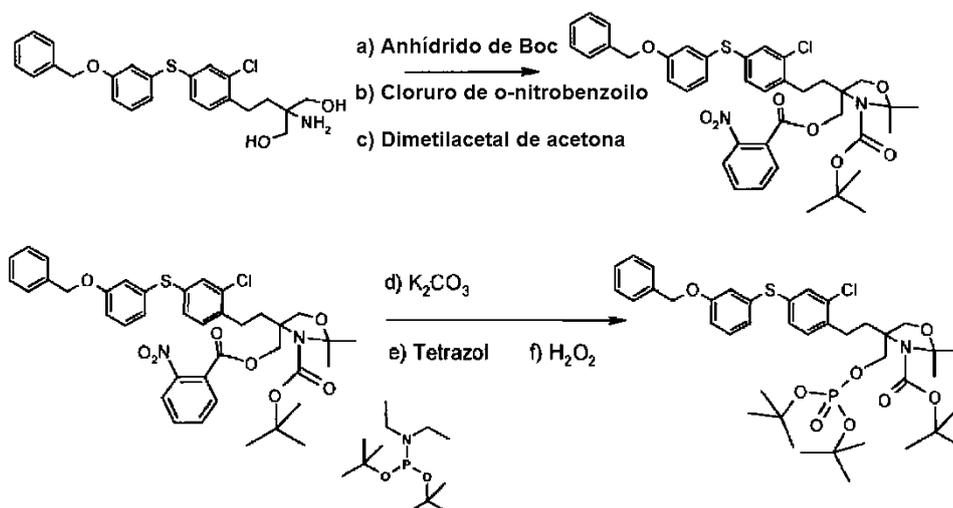
Y es O o S; y

R<sub>2a</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>5a</sub>, R<sub>7a</sub> y n<sub>a</sub> son como se definieron anteriormente.

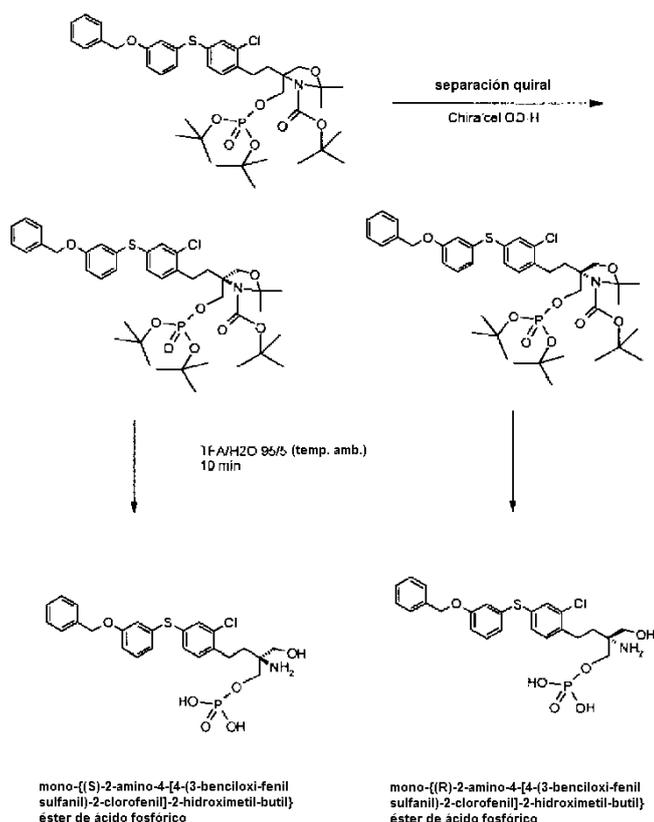
Los compuestos específicos de fórmula (IIa) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es cloro, p.ej., 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutano-1-ol; el mono-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutil] éster de ácido fosfórico correspondiente; 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutano-1-ol; y el mono-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutil] éster de ácido fosfórico correspondiente. Los compuestos de fórmulas I y II son conocidos y se describen, p.ej., en los documentos WO03/029205, WO 03/029184 y WO04/026817, respectivamente, y los derivados fosforilados se describen, p.ej., en el documento WO04/074297

Los compuestos de fórmulas I y II se pueden preparar como se describió en las referencias citadas anteriormente.

Los derivados fosforilados de los compuestos de fórmula (I), p.ej., mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propil] éster de ácido fosfórico, se pueden preparar mediante la utilización de los procedimientos para sintetizar los compuestos fosforilados descritos, p.ej., en el documento WO 2005/021503 (véanse, p.ej., las páginas 11 y 12). Los compuestos ópticamente activos de fórmula estructural (I) y los derivados fosforilados de los mismos, en particular de fórmula (Ia), se pueden preparar con una pureza elevada mediante la utilización del procedimiento descrito, p.ej., en Hinterding et al., Synthesis, vol. 11, págs. 1667-1670 (2003). Como ejemplo, se puede preparar un compuesto ópticamente activo de fórmula estructural (Ia), mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propil] éster de ácido fosfórico, como se describe en el esquema siguiente mediante la utilización de los procedimientos de Hinterding et al. (2003), anteriormente mencionado.



- 20 a) 1 equivalente de compuesto 1 y 1,2 equivalentes de anhídrido de Boc en dioxano/acetonitrilo o DMF/agua (depende de la solubilidad) + 1,2 equivalentes de NaOH 1 M en agua (TA, durante la noche).
- b) 1 equivalente de la etapa a), 1,5 equivalentes de cloruro de 2-nitrobenzoilo y 1,6 equivalentes de piridina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (TA, durante la noche).
- 25 c) 1 equivalente de la etapa b), 3 equivalentes de dimetilacetal de acetona y 0,1 equivalentes de p-TsOH•H<sub>2</sub>O en tolueno (95 °C, 3 horas).
- d) 1 equivalente de la etapa c) y 0,075 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (polvo) en MeOH/THF (1/1) (TA, 4 horas).
- e) 1 equivalente de la etapa a), 6 equivalentes de tetrazol (recristalizado a partir de tolueno o 0,45 M en CH<sub>3</sub>CN) y 2 equivalentes de di-*t*-butildietilfosoramidita en THF seco (TA, 3 horas).
- f) 5 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) directamente en la mezcla de reacción de la etapa e) (0 °C, 1 hora).
- 30 Aislamiento: la mezcla de reacción se para con tiosulfato sódico (saturado en agua) y se extrae con acetato de etilo (3x).



Los compuestos de las fórmulas II y IIa, p.ej., 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutano-1-ol y 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutano-1-ol se pueden preparar como se describe, p.ej., en el documento EP 1 548 003 A1. La preparación de tales compuestos de fórmulas II y IIa con una pureza óptica elevada se puede conseguir mediante los procedimientos descritos, p.ej., en Hinterding et al. (2003), anteriormente mencionado; y Hinterding et al., Tetra Lett, vol. 43, nº 45, págs. 8095-8097 (2002). Los derivados de fosfato ópticamente activos de los compuestos de las fórmulas estructurales II y IIa, p.ej., mono-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutil] éster de ácido fosfórico y mono-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutil] éster de ácido fosfórico se pueden preparar con una pureza elevada como se describe en Hinterding et al. (2003), anteriormente mencionado.

Los compuestos de las fórmulas I y II pueden existir en forma libre o en forma de sal, o en forma de un profármaco, solvato o hidrato.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I y II incluyen las sales con ácidos inorgánicos, tales como las sales de hidrocloreuro e hidrobromuro, y las sales con ácidos orgánicos, tales como las sales de acetato, trifluoroacetato, citrato, tartrato y metanosulfonato.

Cuando los compuestos de fórmula I y II tienen uno o más centros asimétricos en la molécula se obtienen diversos isómeros ópticos. La presente invención abarca los enantiómeros, racematos, diastereoisómeros y las mezclas de los mismos. Además, cuando los compuestos de fórmula I y II incluyen isómeros geométricos, la presente invención abarca los compuestos cis, los compuestos trans y las mezclas de los mismos.

La descripción proporciona formas del compuesto que tienen un grupo hidroxilo o amina en una forma protegida; estos funcionan como profármacos. Los profármacos son compuestos que se convierten en una forma farmacológica activa tras la administración, por medio de una o más transformaciones químicas o bioquímicas. Las formas de los compuestos de la presente invención que se convierten fácilmente en el compuesto reivindicado en condiciones fisiológicas son profármacos de los compuestos reivindicados, y están dentro del alcance de la presente descripción.

Los ejemplos de profármacos incluyen las formas en las que se acila un grupo hidroxilo para formar un éster relativamente lábil tal como un éster de acetato, y las formas en las que se acila un grupo amina con el grupo carboxilato de glicina o un L-aminoácido, tal como serina, para formar un enlace amida que es especialmente susceptible a la hidrólisis mediante las enzimas metabólicas habituales.

Regímenes de Dosificación

Como se indicó previamente, la presente invención proporciona un nuevo régimen de dosificación que se adapta para mejorar o minimizar los efectos cronotrópicos negativos y/o los efectos cardiacos posiblemente asociados a la terapia mediante el uso de los compuestos de la invención.

5 Los efectos cardiacos incluyen bloqueos AV, que incluyen bloqueos AV de primer grado (p.ej. intervalos 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.

10 En los aspectos de la invención, por ejemplo durante el periodo inicial completo de tratamiento o en el día en el que se administra la dosis terapéutica inicial, la medicación se administra en un régimen de dosificación de forma que la disminución diaria de frecuencia cardiaca (p.ej. frecuencia cardiaca diaria media o mínima) es aceptable o clínicamente no significativa, o que el ritmo sinusal del paciente es normal. Por ejemplo, la disminución diaria de la frecuencia cardiaca (p.ej. frecuencia cardiaca diaria media o mínima) puede ser menor de alrededor de 4 lpm, p.ej. menor de alrededor de 3 lpm o menor de alrededor de 2 lpm.

15 La expresión "ritmo sinusal normal" se refiere al ritmo sinusal del paciente cuando no está sometido a tratamiento. La determinación del ritmo sinusal normal se halla dentro de la capacidad de un médico. Un ritmo sinusal normal dará lugar en general a una frecuencia cardiaca en el intervalo de 60-100 lpm.

Según la invención, el "periodo inicial de tratamiento" se refiere al periodo durante el cual el compuesto de la invención se administra a una dosificación inferior a la dosificación diaria estándar. Preferiblemente, el "periodo inicial de tratamiento" comienza con la primera administración del compuesto.

20 Como se definió anteriormente en la presente memoria, la dosificación diaria estándar (también denominada dosis diaria estándar) se refiere a la dosis de mantenimiento diaria del fármaco que se administra a los pacientes para tratar o prevenir la enfermedad que se va a tratar o prevenir. Preferiblemente, la dosificación diaria estándar corresponde a la dosificación terapéutica.

25 La dosificación terapéuticamente eficaz (también denominada dosis terapéutica) se refiere a la dosificación del compuesto de la invención que es necesaria para tratar de manera eficaz la enfermedad o afección deseada (es decir, de forma que el sujeto muestre signos o síntomas reducidos de la enfermedad que se va a tratar o prevenir, o preferiblemente sin signos ni síntomas de la enfermedad).

30 El periodo inicial de tratamiento puede ser de hasta 28 días, p.ej. hasta 21 días o hasta 16 días, p.ej. hasta 14, 12, 10 días o 8 días. El periodo inicial de tratamiento puede ser también mayor de 2 días, p.ej. mayor de 4, 6, 8, 10 ó 12 días. Por ejemplo, el periodo inicial de tratamiento puede ser, p.ej., 14 a 20 días, p.ej. 16 a 18 días o 11 a 14 días, p.ej. 12 ó 13 días; o 8 a 10 días, por ejemplo 9 días o 8 días. De manera alternativa, el periodo inicial de tratamiento puede estar en el intervalo de 5 a 7 días, p.ej. seis días o siete días. De manera alternativa, el periodo inicial de tratamiento puede ser más corto, p.ej. en el intervalo de 2 a 4 días, tal como 3 ó 4 días. En un aspecto, el periodo inicial de tratamiento es un día menos de una semana o un día menos de una quincena. Esto permite que la dosificación terapéutica se administre una semana o dos semanas después de la dosis inicial, que en los casos en los que la dosis inicial y la dosis terapéutica final se administran en presencia de un médico permite que el paciente se reúna con el médico el mismo día.

35 En un aspecto de la invención, el régimen de tratamiento de la invención se puede aplicar tras una interrupción del tratamiento o un descanso del tratamiento durante el cual el tratamiento se ha interrumpido, p.ej. debido a un descuido o, p.ej., debido a la necesidad de reducir cualquier efecto inmunosupresor de los compuestos para reducir el efecto o la duración de una infección oportunista. El descanso del tratamiento puede ser mayor de, p.ej., 4 días, mayor de 6, 8, 10, 12 ó 14 días.

45 Durante el periodo inicial de tratamiento, la primera dosis administrada se puede administrar a una dosificación entre alrededor de 80 y 100 veces menor que la dosificación diaria estándar, p.ej. entre alrededor de 60 y 80 veces menor que la dosificación diaria estándar, p.ej. entre alrededor de 40 y 60 veces menor que la dosis diaria estándar, p.ej. entre alrededor de 20 y 40 veces menor que la dosificación diaria estándar, p.ej. entre alrededor de 10 y 20 veces menor que la dosificación diaria estándar, p.ej. entre alrededor de 2 y 10 veces menor que la dosificación diaria estándar. Por ejemplo, la dosificación inicial se puede administrar a un valor alrededor de 3, 4, 5, 6 ó 7 veces menor que la dosificación diaria estándar, p.ej. alrededor de 4 veces menor.

50 La dosificación se incrementa después, opcionalmente por etapas, hacia la dosificación terapéutica. Por ejemplo, el periodo inicial puede incluir hasta 10 incrementos de la dosificación, p.ej. hasta 8 incrementos de la dosificación, p.ej. hasta 6 incrementos de la dosificación, p.ej. hasta 5 incrementos de la dosificación, hasta 4 incrementos de la dosificación o hasta 3 incrementos de la dosificación hasta que se administra la dosificación diaria estándar. Por ejemplo, se pueden administrar 1 a 10, p.ej. 1 a 8, p.ej. 2 a 8, p.ej. 3 a 6 incrementos de la dosificación, o 2 ó 3 incrementos de la dosificación. En una realización de la invención, solamente se da un incremento de la dosificación antes de administrar la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica.

55 Se puede administrar la misma dosis durante los primeros 10-18 días de tratamiento antes de incrementar la dosificación, p.ej. los primeros 12 a 16 días de tratamiento. Tras el primer incremento de la dosificación, se puede

administrar la misma dosis durante los siguientes 10-18 días de tratamiento antes de incrementar la dosificación de nuevo o durante un periodo más corto, p.ej. 2-6 días, p.ej. 4 días.

5 De manera alternativa, se puede administrar la misma dosis durante los primeros 1-5 días de tratamiento antes de incrementar la dosificación, p.ej. los primeros 2 a 4 días de tratamiento, p.ej. los primeros dos o tres días. De forma similar, tras el primer incremento de la dosificación, se puede administrar la misma dosis durante los siguientes 1-5 días de tratamiento, p.ej. los siguientes 2 a 4 días de tratamiento, p.ej. los siguientes dos o tres días, antes de incrementar la dosificación de nuevo. Esto también puede ser aplicable al tercer y sucesivos incrementos de la dosificación, hasta alcanzar la dosificación diaria estándar. El incremento de la dosificación entre etapas puede ser constante o variar, p.ej. incrementarse.

10 De manera alternativa, la dosificación se puede incrementar por etapas diariamente en una proporción gradual definida hasta la dosificación diaria estándar del modulador o agonista de receptores de S1 P. Por ejemplo, cada dosis sucesiva puede estar en el intervalo 1,0-2,0 de la dosis del día anterior, por ejemplo en el intervalo 1,2-1,8 ó 1,4-1,6.

15 En una realización, la dosificación diaria está regida por una serie de Fibonacci, es decir, la dosificación proporcionada en un día específico es la suma de las dosificaciones en 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 en los dos días anteriores  $\pm 40\%$ , por ejemplo  $\pm 30\%$ , por ejemplo  $\pm 20\%$  o  $\pm 10\%$ .

#### Afecciones a tratar

20 El régimen de dosificación de la invención se puede usar junto con el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento o la prevención de cualquier afección tratable mediante esos compuestos, p.ej., el rechazo de transplantes o una afección autoinmunitaria.

Los ejemplos de afecciones incluyen el rechazo de transplantes, tal como el rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de células, tejidos u órganos o la función retardada del injerto, la enfermedad del injerto contra el huésped.

25 Los ejemplos adicionales incluyen, p.ej., polimiositis, nefritis lúpica, o psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS), tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados a ella, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveítis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, p.ej. asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto, enfermedades inflamatorias  
30 opcionalmente con reacciones anormales subyacentes, p.ej. enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión inflamatoria pulmonar, lesión inflamatoria hepática, lesión inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante por contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, lesión por isquemia/reperusión, p.ej. infarto de  
35 miocardio, ictus, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático, linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades infecciosas, p.ej. choque tóxico (p.ej. inducido por superantígenos), choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto o infecciones virales, p.ej. SIDA, hepatitis viral, infección bacteriana crónica, o demencia senil. Los ejemplos de transplantes de células, tejidos u órganos sólidos incluyen, p.ej., islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido córneo, tejido neuronal,  
40 corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. Para los usos anteriores, la dosificación necesaria variará, por supuesto, dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado.

Además, los compuestos son útiles en la quimioterapia del cáncer, en particular para la quimioterapia de tumores sólidos, p.ej. cáncer de mama, o como agente anti-angiogénico.

45 El régimen de dosificación de la presente invención es especialmente útil para tratar pacientes con riesgo de efectos secundarios cardíacos, por ejemplo pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, arritmias, pacientes con bloqueos auriculoventriculares de grado elevado o síndrome de disfunción sinusal, pacientes con historial de episodios sincopales, pacientes que padecen palpitaciones, o pacientes que requieren o en tratamiento con beta bloqueantes, o pacientes que requieren o en tratamiento con antiarrítmicos, tales como pacientes en tratamiento con fármacos  
50 antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina, procainamida) o de clase III (p.ej., amiodarona, sotalol). El régimen de dosificación de la presente invención también puede ser especialmente útil para tratar pacientes que padecen otras afecciones posiblemente relacionadas, p.ej., mareos y/o fatiga.

55 En estos pacientes, el uso del régimen de dosificación de la invención puede mejorar el riesgo de estos efectos secundarios cardíacos y de otras afecciones, p.ej. a un nivel que no es clínicamente significativo o a un nivel en el que la proporción riesgo/beneficio es lo suficientemente baja como para que el tratamiento de la afección del paciente mediante el uso de los compuestos de la invención, con una administración inicial según un régimen de dosificación como se describe en la presente memoria, sea considerado beneficioso para el paciente por un médico de experiencia habitual.

Dosificación

La dosificación diaria estándar se selecciona para proporcionar el equilibrio óptimo de eficacia frente a seguridad. Según la invención, la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica del compuesto, p.ej. 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol (Compuesto A), está en el intervalo de alrededor de 25 a alrededor de 0,1 mg.

En una realización, la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica, puede estar en el intervalo de alrededor de 0,8 - 3 mg por día, p.ej. alrededor de 1,0 - 2,0 mg por día, p.ej. 1, 1,2, 1,4, 1,5, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4 ó 2,5 mg por día, p.ej. alrededor de 2 mg por día.

Estas dosificaciones pueden proporcionar un efecto que es clínicamente significativo en cuanto a la reducción del recuento absoluto de linfocitos, mientras se evitan o minimizan los posibles efectos secundarios adversos, p.ej. la seguridad cardíaca (p.ej. sin reducción o con una reducción menos pronunciada de la frecuencia cardíaca y/o bloqueos AV), seguridad renal (p.ej. medida mediante la elevación asintótica de las enzimas hepáticas) o la seguridad pulmonar. Además, el uso de estas dosificaciones también puede proporcionar una inmunoinhibición suficiente para tratar las afecciones que afectan al paciente, pero sin incrementar sustancialmente el riesgo de una infección secundaria oportunista.

Por ejemplo, en ensayos en sujetos sanos, la disminución máxima en porcentaje (media geométrica, intervalo de confianza del 95%) desde los niveles de linfocitos sanguíneos pre-dosis durante la dosificación una vez al día del compuesto A durante 14 días (28 días para el nivel de dosis de 2 mg) en sujetos sanos fue del 39% para 0,3 mg, 65% para 0,6 mg, 74% para 1,2 mg, 83% para 2 mg y 77% para 3 mg. La reducción correspondiente en el grupo de placebo fue del 29%, que se puede explicar por la variabilidad normal del nivel de linfocitos y la definición del criterio de valoración. Los niveles de linfocitos sanguíneos volvieron en general a los niveles normales (por encima de  $1,0 \times 10^9/L$ ) en dos semanas tras la interrupción del tratamiento.

En los aspectos relacionados con el kit, el kit puede comprender solamente una unidad de dosis baja de medicación a una concentración de dosificación que corresponde a una dosificación inicial del modulador o agonista de receptores de S1P, p.ej., 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg o 0,6 mg. El kit puede estar formado para proporcionar unidades de dosificación en un intervalo según el calendario de tratamiento del paciente, p.ej. una vez a la semana, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

En un aspecto, las formas de dosificación del kit son formas de dosificación diarias. Un paciente puede tomar entonces una unidad de la medicación de dosis baja durante un número especificado de días y después, opcionalmente, dos o más unidades al día en los días posteriores hasta que se comienza la terapia con una unidad de medicación que comprende la dosis diaria estándar del agonista de receptores de S1 P. Esto proporciona la ventaja de que solamente es necesaria la fabricación de una única dosificación adicional además de la dosificación terapéutica.

En una realización alternativa, el kit puede comprender varias unidades de dosis baja de medicación con un intervalo de concentraciones de dosificación de forma que se puede administrar al paciente una unidad de dosificación al día, pero la cantidad de modulador o agonista de receptores de S1 P administrada se puede ajustar al alza hasta que comienza la terapia a la dosificación diaria estándar. Por ejemplo, el kit puede comprender 2, 3 ó 4, p.ej., tres formas de dosificación diferentes. Esto proporciona la ventaja de que se facilita una flexibilidad adicional en el régimen de dosificación.

En un aspecto, el kit puede comprender un envase, p.ej. un envase que contiene 1-5, p.ej. 2-4, p.ej. tres formas de dosificación diferentes. El envase puede comprender porciones de almacenamiento individuales, y cada porción contiene la dosificación diaria del paciente para un día determinado durante el curso de tratamiento. La dosificación diaria puede estar constituida por una o más de las diferentes formas de dosificación. En un aspecto de esta realización, el kit comprende un envase de tipo blíster que contiene 2-4, p.ej. tres formas de dosificación diferentes en el que las cavidades del envase contienen las dosificaciones diarias para la administración al paciente durante la fase de tratamiento inicial, en el que la dosificación diaria está constituida por una o más de las diferentes formas de dosificación. En un aspecto de esta realización, el envase, p.ej. el envase de tipo blíster, puede comprender varias cavidades que corresponden al número de días del periodo de tratamiento inicial. En otro aspecto, el envase de tipo blíster puede contener además una o más cavidades que contienen la dosis terapéutica final, p.ej. de forma que el periodo de tratamiento total, que incluye la forma de dosificación baja y de dosificación terapéutica, dura un periodo de tiempo clínicamente adecuado, p.ej. una semana o dos semanas.

**Ejemplo 1**

Se midió el efecto sobre la frecuencia cardíaca de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil propano-1,3-diol (Compuesto A, o KRP203) en sujetos sanos a lo largo de un periodo de 28 días, y se comparó con el placebo.

Se investigaron múltiples dosis crecientes de compuesto A en sujetos sanos. A 60 sujetos en 5 cohortes (12 sujetos por cohorte) se les administraron 0,3 mg, 0,6 mg, 1,2 mg y 3 mg una vez al día durante 14 días y 2 mg durante 28

días. En cada cohorte, los sujetos se distribuyeron aleatoriamente entre el compuesto A (9 sujetos) y el placebo (3 sujetos).

5 Como se ve en la Figura 1 (parte 1 y parte 2), se observó que la disminución de la frecuencia cardiaca tras la dosificación se incrementó con la dosificación creciente de compuesto A. Esta diferencia disminuyó a medida que se desarrolló el ensayo. Las frecuencias cardiacas en el Día 28 fueron similares para los sujetos tratados con el nivel de dosis de 2 mg y el placebo.

La Figura 1 (parte 1 y parte 2) muestra el perfil medio de la frecuencia cardiaca media por hora en el día de estudio indicado, comenzando el día (-1) en el que todos recibieron placebo, y continuando el día 1, día 2, día 3, día 5, y día 14. El día 28 el gráfico compara el placebo y la dosis de 2 mg.

10 **Ejemplo 2**

La utilidad del régimen de dosificación para atenuar el efecto cronotrópico negativo y/o proporcionar otros beneficios de seguridad, p.ej. la reducción del número de pausas cardiacas de más de 3 segundos, se puede demostrar en ensayos clínicos o con animales estándar, p.ej. de acuerdo con el método descrito a continuación en la presente memoria.

15 Se incorporó un total de 56 hombres voluntarios sanos en un estudio de dosis oral múltiple con doble enmascaramiento, paralelo, controlado con placebo, con titulación de la dosis, una vez al día. 53 (95%) sujetos completaron el estudio.

20 Se administraron dosis crecientes de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol (Compuesto A) comenzando a 0,3 mg una vez al día o 0,5 mg una vez al día y finalizando a la dosis terapéutica máxima de 2 mg una vez al día a los sujetos como se especifica en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1.

Periodo de Estudio	Etapa Previa	Periodo de Tratamiento																				
Día	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Grupo de titulación n°1 (mg)	placebo	0,3	0,3	0,3	0,3	0,6	0,6	0,6	0,6	0,9	0,9	0,9	0,9	12	12	12	12	2	2	2	2	2
Grupo de titulación n°2 (mg)	placebo	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	12	1,2	1,2	12	2	2	2
Grupo de dosis fija (mg)	placebo	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Placebo	placebo	placebo, uno al día																				

25 Cada sujeto participó en un periodo de cribado máximo de 21 días, un periodo de valor inicial (Día -2), una etapa previa (Día -1), un periodo de tratamiento de 21 días, un periodo de seguimiento de 14 días (con una visita de seguimiento en el Día 35) y las evaluaciones de la finalización del estudio en el Día 42. Los sujetos se asignaron a uno de los cuatro grupos (grupo de titulación de la dosis n°1 o n°2, grupo de dosis fija o de placebo), y recibieron el tratamiento una vez al día con doble enmascaramiento.

Los sujetos que cumplieron todos los criterios de elegibilidad en el cribado entraron en el centro de estudio la mañana del Día -2 y permanecieron en el centro hasta 24 horas después de la última dosis (Día 22).

30 En el Día -1 (etapa previa), todos los sujetos recibieron placebo y se sometieron a determinaciones del valor inicial que incluyeron monitorización con Holter de 24 horas.

Todos los fármacos de estudio se administraron entre las 8:00 y 8:30, inmediatamente después de comenzar un pequeño desayuno 30 min antes de la dosificación. La dosificación se llevó a cabo tan próximamente como fue posible en la práctica entre los sujetos (p.ej., en 15 min).

35 En el Día 22, los sujetos abandonaron el centro de estudio después de completar los procedimientos programados, y el investigador los evaluó. Los sujetos volvieron al centro de estudio en el Día 35 (dos semanas después de la última dosis) para la visita de seguimiento, y en el Día 42 para la visita de fin del estudio.

Los sujetos se asignaron a uno de los cuatro grupos de tratamiento:

T1, grupo de titulación de la dosis (N=14)

40 T2, grupo de titulación de la dosis (N=14)

Plac: placebo (N=14)

Fijo: grupo de dosis fija (N=14)

Determinaciones y evaluaciones:

5 En la Figura 2 se muestra el número de episodios de bradicardia por día para los 4 grupos, es decir, T1, T2, Fijo, y Plac, del DÍA 1 al DÍA 21. La Figura 2 muestra las representaciones de cajas para el número de episodios de bradicardia por día. Ambos regímenes de titulación tuvieron menos episodios bradicárdicos en comparación con el día 1 de la dosis fija. T2 pareció más favorable comparado con T1 con respecto a la magnitud y duración del efecto observado con la titulación de la dosis. Sin embargo, T1 y T2 no fueron estadísticamente diferentes con respecto al número de eventos de bradicardia en ninguno de los días considerados.

10 Seguridad y tolerabilidad

Como se esperaba, basándose en el mecanismo de acción del ingrediente activo, es decir, el Compuesto A, agonista de S1P, el recuento absoluto de linfocitos (RAL) disminuyó desde el valor inicial hasta el Día 21 en todos los grupos de tratamiento activo. En la visita de fin del estudio, los niveles de RAL habían vuelto a valores cercanos al valor inicial en los grupos de titulación de la dosis.

15 Ambos regímenes de titulación fueron seguros y bien tolerados. No se informó de EAGs (eventos adversos graves). No se observó ninguna diferencia apreciable en el perfil de EA (eventos adversos) entre los grupos de titulación de la dosis de Compuesto A y el placebo.

Métodos estadísticos

20 La variable primaria, el número diario de episodios de bradicardia como se definió en el objetivo primario, se modelizó por medio de un modelo de Poisson repetido ajustado para el número de episodios de bradicardia en el valor inicial, el día, el tratamiento, y la interacción tratamiento por día. Se usaron ecuaciones de estimación generalizadas para estimar los parámetros del modelo, que incluyeron la media (e IC del 95%), el número de episodios de bradicardia para cada grupo de tratamiento cada día.

25 El objetivo primario del estudio se determinó a partir de la proporción estimada, obtenida del modelo anterior, entre el número medio de episodios de bradicardia en cada "día de incremento de la dosis" en cada régimen de titulación frente al número medio de episodios de bradicardia en el Día 1 en el grupo de dosis fija, y a partir del IC del 95% para esta proporción.

Se obtuvieron otros contrastes de interés a partir de este modelo, p.ej., para comparar los regímenes de titulación respecto del placebo cada día.

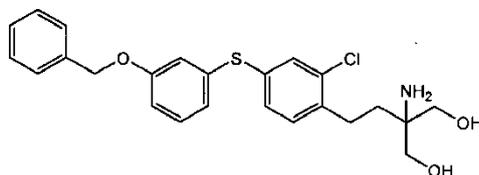
30 También se investigó el efecto del tratamiento en cuanto a otras medidas de bradicardia, que incluyen el cambio desde el valor inicial en la frecuencia cardíaca mínima y media por hora (por día), con el uso de un modelo adecuado.

La Figura 3 muestra el cambio en la FC (frecuencia cardíaca) mínima por hora desde el valor inicial.

35 El régimen de dosis fija tuvo la disminución máxima de FC en los Días 1 y 2 en comparación con los 2 regímenes de titulación, y se resolvió en el día 5. Después del Día 13, ninguno de los sujetos mostró disminución de la FC en comparación con el valor inicial correspondiente.

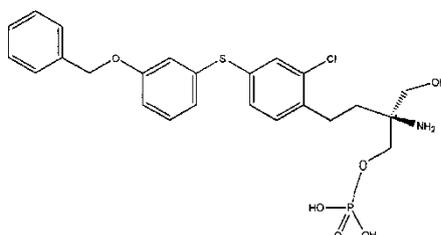
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:



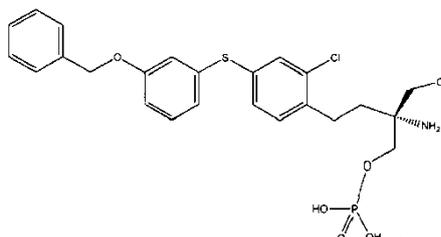
5 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyfeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

y sus derivados de fosfato correspondientes:



10 Mono-((S)-2-amino-4-[4-(3-benzyloxi-fenilsulfanil)-2-cloro-fenil]-2-hidroxi-metil-butil)éster de ácido fosfórico, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

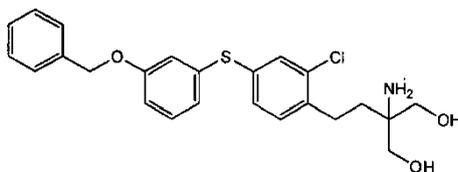
o



mono-((R)-2-amino-4-[4-(3-benzyloxi-fenilsulfanil)-2-cloro-fenil]-2-hidroxi-metil-butil)éster de ácido fosfórico

15 o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en un método de tratamiento terapéutico o prevención de una afección tratable mediante el compuesto, opcionalmente de una afección autoinmunitaria, en el que dicho compuesto se administra a una dosificación inferior a la dosificación diaria estándar de dicho compuesto durante el periodo inicial de tratamiento y después se incrementa, opcionalmente por etapas, hasta la dosificación diaria estándar de dicho compuesto, y en el que dicha dosificación diaria estándar está en el intervalo de alrededor de 25 a alrededor de 0,1 mg.

20 2. El compuesto para el uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



2-amino-2-[4-(3-benzyloxyfeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol,

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

25 3. Un compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha dosificación inferior es entre 2 y 10 veces menor que la dosificación diaria estándar.

4. Un compuesto para el uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho periodo inicial es de hasta 28 días.
5. Un kit que contiene unidades de medicación de un compuesto o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, de dosificación diaria variable, en el que dichas dosis son inferiores a la dosificación diaria estándar, en el que dicha dosificación diaria estándar está en el intervalo de alrededor de 25 a alrededor de 0,1 mg.
6. El kit de la reivindicación 5, en el que las unidades de medicación son para un régimen de dosificación definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

FIGURA 1 (parte 1)

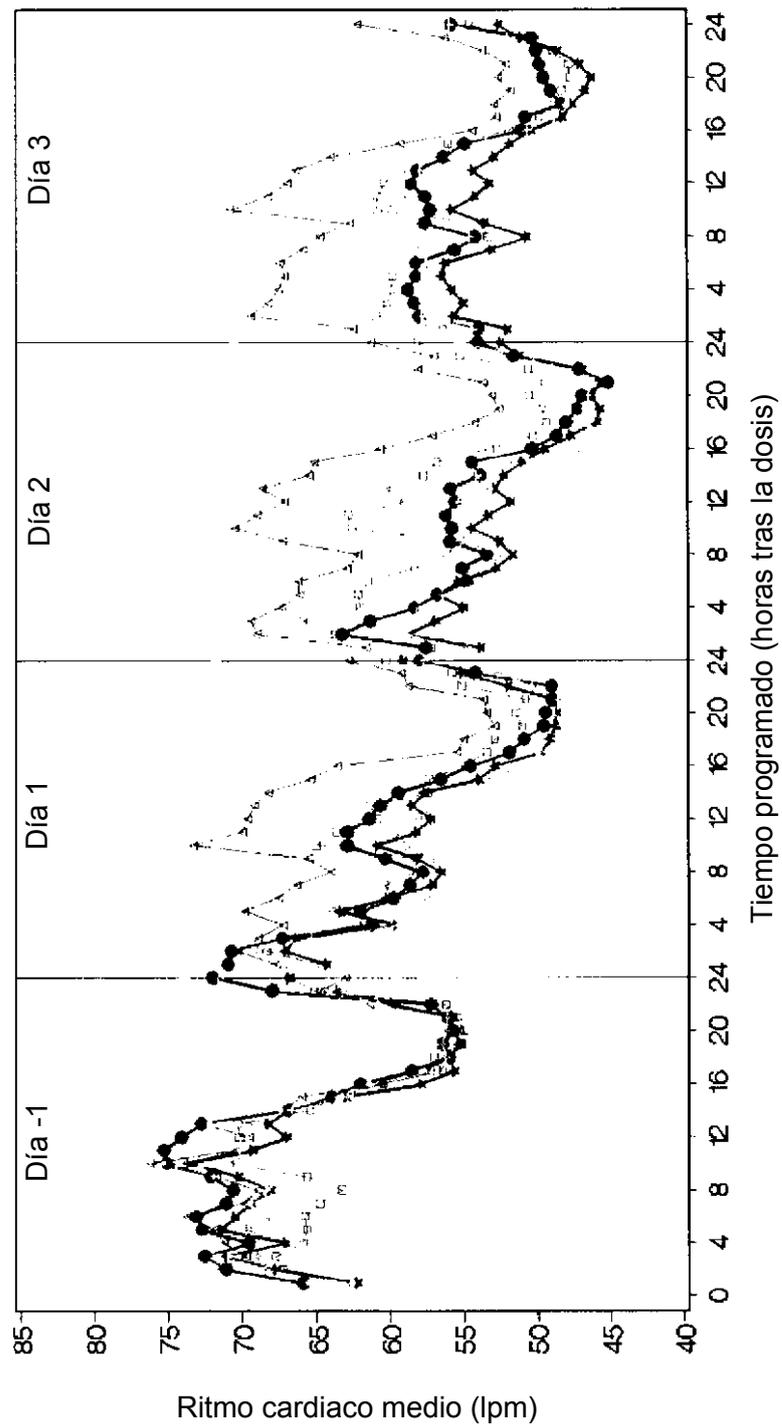
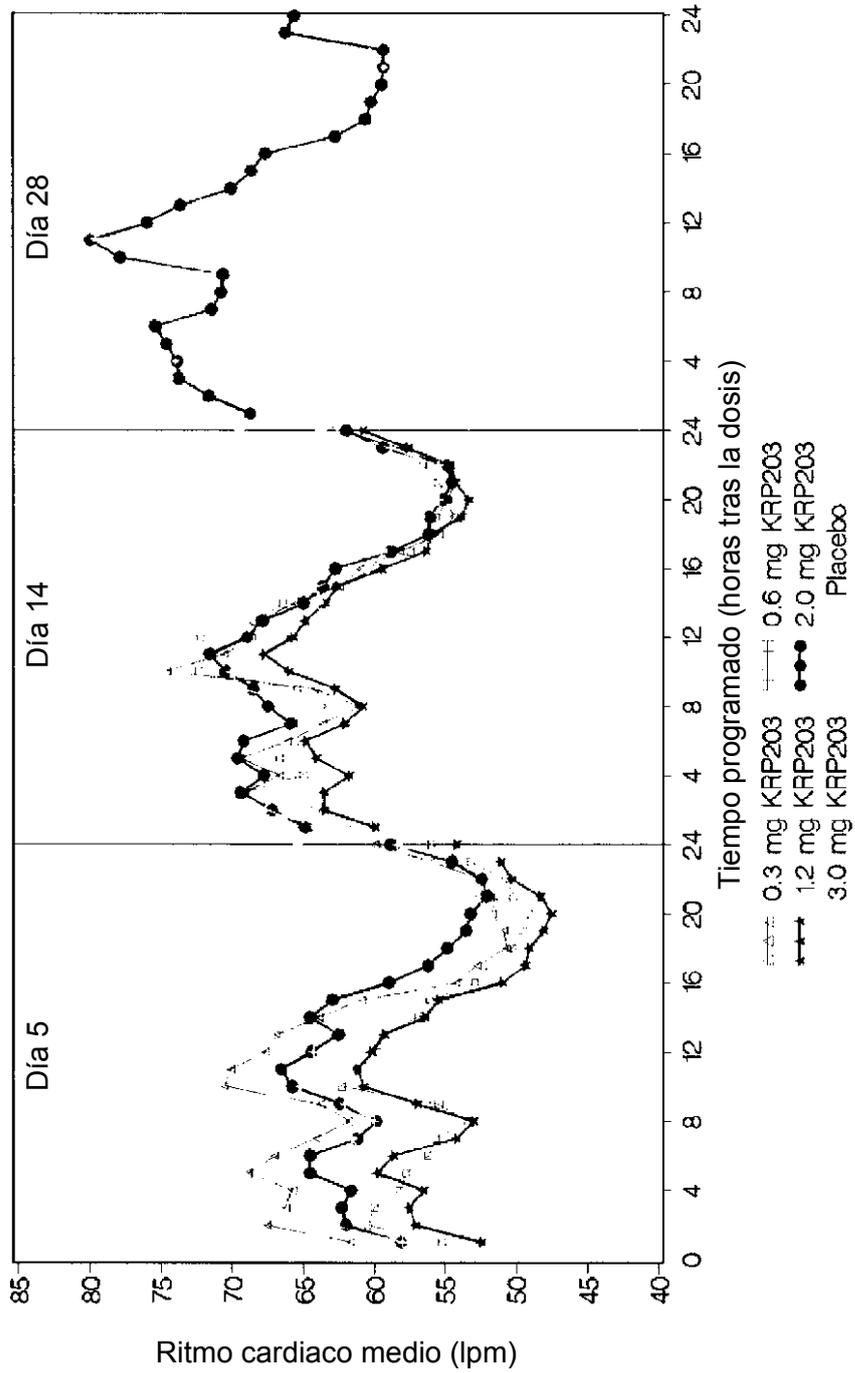


FIGURA 1 (parte 2)



**FIGURA 2**

Las cajas oscilan del percentil 25° al 75° (IQR). Los bigotes se prolongan hasta el mínimo/máximo dentro de 1,5 IQR. La línea horizontal en la caja indica la mediana; el rombo indica el valor medio. Los círculos son valores atípicos más allá de 1,5 IQR. (IQR=rango intercuartil)

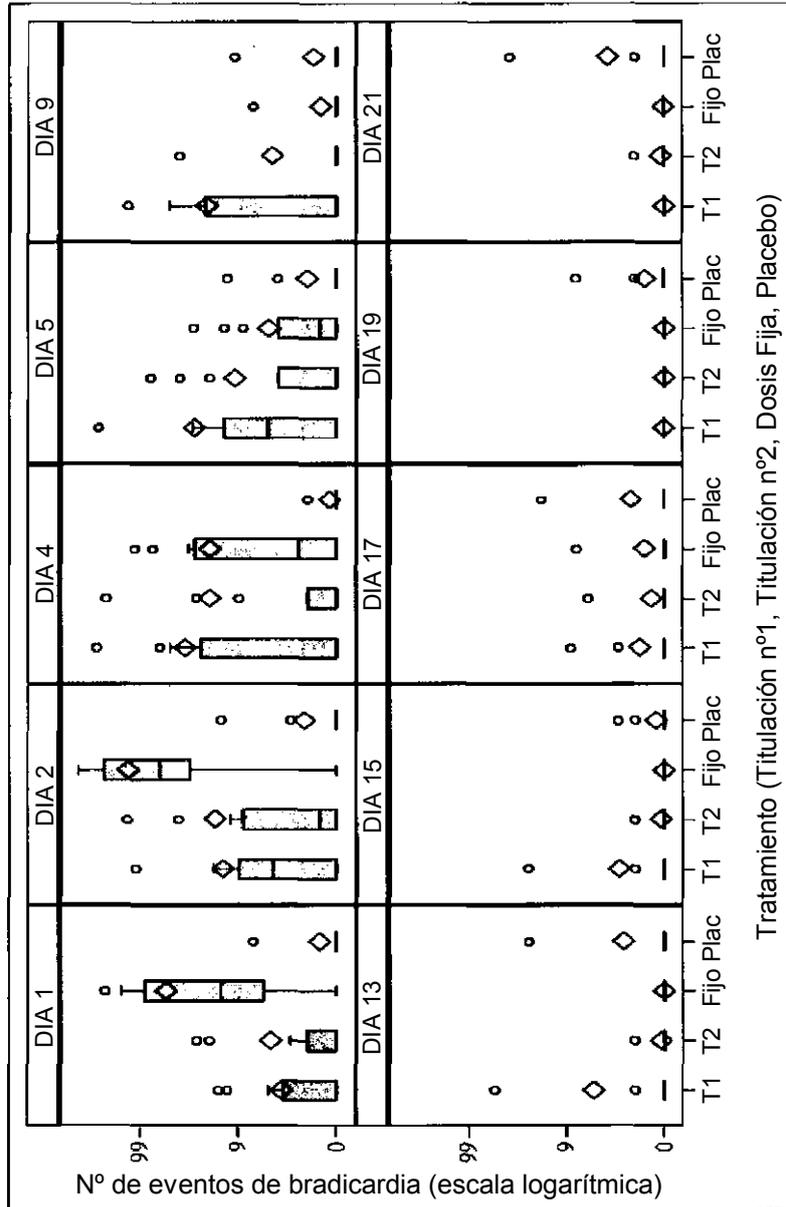


Figura 3

