



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32233 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00**
(43) Date de publication : **01.04.2011**

-
- (21) N° Dépôt : **33253**
(22) Date de Dépôt : **15.10.2010**
(30) Données de Priorité : **17.03.2008 IB PCT/IB2008/050995**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2009/051030 12.03.2009**
(71) Demandeur(s) : **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD, Gewerbstrasse 16 CH-4123 Allschwil (CH)**
(72) Inventeur(s) : **BROSSARD, Patrick ; DINGEMANSE, Jasper ; NAYLER, Oliver ; SCHERZ, Michael ; STEINER, Beat**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

-
- (54) Titre : **RÉGIME DE DOSAGE POUR UN AGONISTE SÉLECTIF DU RÉCEPTEUR S1P<SB>1</SB>**
(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION PORTE SUR UN RÉGIME DE DOSAGE POUR UN AGONISTE SÉLECTIF DU RÉCEPTEUR S1P1, CE PAR QUOI L'AGONISTE SÉLECTIF DU RÉCEPTEUR S1P1 EST ADMINISTRÉ À UN SUJET DE TELLE MANIÈRE QUE, PENDANT LA PHASE DE TRAITEMENT INITIALE, L'AGONISTE SÉLECTIF DU RÉCEPTEUR S1P1 EST ADMINISTRÉ À UNE DOSE QUI INDUIT UNE DÉSENSIBILISATION DU C₂UR, LADITE DOSE ÉTANT INFÉRIEURE À LA DOSE CIBLE, ET À UNE FRÉQUENCE DE DOSAGE QUI ENTRETIENT UNE DÉSENSIBILISATION DU C₂UR, JUSQU'À CE QU'AUCUNE AUTRE RÉDUCTION DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE AIGUË NE SE PRODUISE, EN FAISANT SUIVRE PAR UNE TITRATION PROGRESSIVE AVEC AUGMENTATION DE LA DOSE JUSQU'À LA DOSE CIBLE DE L'AGONISTE SÉLECTIF DU RÉCEPTEUR S1P1.

Résumé :

La présente invention concerne un schéma posologique d'un agoniste sélectif du récepteur S1P₁, où l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est administré à un sujet d'une manière telle
5 que durant la phase initiale de traitement, l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est administré à une dose qui induit une désensibilisation du cœur, ladite dose étant plus basse que la dose cible, et à une fréquence de doses qui maintient la désensibilisation du cœur, et ce jusqu'à qu'une réduction aiguë de la fréquence cardiaque ne soit plus observée, suivie par une phase d'augmentation de la dose jusqu'à ce que la dose cible de
10 l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ soit atteinte.

(QUINZE PAGES)

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.
P. P. SABA & CO., Casablanca**



01 AVR 2011

1

Domaine de l'invention

La présente invention concerne un schéma posologique d'un agoniste sélectif du récepteur S1P₁, où l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est administré à un sujet d'une manière telle

5 que durant la phase initiale de traitement, l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est administré à une dose qui induit une désensibilisation du cœur, ladite dose étant inférieure à la dose cible, et à une fréquence de prises qui maintient la désensibilisation du cœur, et ce jusqu'à qu'une réduction aiguë de la fréquence cardiaque ne soit plus observée, suivie

10 par une phase d'augmentation de la dose jusqu'à ce que la dose cible de l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ soit atteinte. La présente invention concerne également un kit contenant différentes unités médicamenteuses d'un agoniste sélectif du récepteur S1P₁ à administrer selon l'invention, où sont fournies une ou plusieurs unités à un niveau de dose plus bas que la dose cible dudit agoniste sélectif du récepteur S1P₁ à utiliser durant la phase initiale de traitement, et des unités médicamenteuses à des niveaux de doses plus élevés allant

15 jusqu'à la dose cible dudit agoniste sélectif du récepteur S1P₁ à utiliser par la suite.

Contexte de l'invention

La présente invention concerne un schéma posologique d'un agoniste sélectif du récepteur S1P₁ par lequel les effets contraires sont minimisés chez les sujets/patients durant la phase initiale de traitement ou à la réintroduction du traitement après une interruption.

20 Les agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ sont des composés qui activent préférentiellement le récepteur humain de sous-type S1P₁ parmi les sous-types S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ et S1P₅ de la famille des récepteurs humains couplés à une protéine G sensibles à la sphingosine-1-phosphate. Les agonistes du récepteur S1P diminuent le taux de lymphocytes circulants dans le sang périphérique chez l'homme ou l'animal, par ex.

25 après une administration orale, et ils ont donc une utilité thérapeutique potentielle contre un éventail de maladies associées à un système immunitaire dérégulé. On a par exemple montré que l'agoniste non sélectif du récepteur S1P qu'est le FTY720 diminue le taux de poussées cliniques chez des patients souffrant de sclérose en plaques (Kappos L *et al.*, *N Engl J Med.* 2006 Sep 14, 355(11): 1124-40).

30 Toutefois, une baisse de la fréquence cardiaque a été rapportée avec des agonistes du récepteur S1P dans des modèles animaux utilisant des rongeurs. Cet effet a été attribué à

l'activation du récepteur S1P₃ dans le tissu du nœud sino-auriculaire du cœur, qui entraîne une augmentation du courant à rectification entrante $I_{K_{ACH}}$ et un ralentissement de la conduction dans le centre rythmogène du nœud sino-auriculaire (Hale JJ *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* 2004, 14(13): 3501-5 ; Bünemann M *et al.*, *J Physiol* 1995, 489: 701-707 ; Guo J *et al.*, *Pflugers Arch* 1999, 438: 642-648 ; Ochi R *et al.*, *Cardiovasc Res* 2006, 70: 88-96).

5 De plus, l'agoniste non sélectif du récepteur S1P qu'est le FTY720 diminue la fréquence cardiaque chez l'homme (Koyrakh L *et al.*, *Am J Transplant* 2005, 5: 529-536), et des données publiées suggèrent que les effets de composés sélectifs pour le récepteur S1P₁ sur la fréquence cardiaque chez l'homme seraient moins marqués que ceux d'agonistes

10 non sélectifs du récepteur S1P (Himmel HM *et al.*, *Mol Pharmacol* 2000, 58: 449-454 ; Peters SL, Alewijnse AE, *Curr Opin Pharmacol.* 2007, 7(2): 186-92 ; Fujishiro J *et al.*, *Transplantation* 2006, 82(6): 804-12 ; Sanna MG *et al.*, *J Biol Chem.* 2004, 279(14): 13839-48).

Description de l'invention

15 Le composé qu'est la (R)-5-[3-chloro-4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-benz[Z]ylidène]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-thiazolidin-4-one (également désigné ci-après sous le nom de « Composé 1 » ; la préparation du Composé 1 et l'utilisation en médecine de celui-ci sont décrites dans la demande de brevet PCT publiée WO2005/054215) est un agoniste sélectif

20 du récepteur S1P₁. À des doses orales quotidiennes répétées de 5 mg ou plus chez l'homme, ce composé produit une diminution régulière, maintenue et proportionnelle à la dose du taux de lymphocytes dans le sang périphérique. Toutefois, on a étonnamment montré que l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ qu'est le Composé 1 entraîne une baisse transitoire de la fréquence cardiaque chez l'homme, le pic de l'effet étant observé 1-

25 3 heures après l'administration. Chez certains individus, cet effet est accompagné par un allongement également transitoire de l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme (ECG), et un rythme cardiaque irrégulier associé (appelé phénomène de Wenckebach). Une fatigue ou des sensations vertigineuses sont également parfois notées durant la période qui suit l'administration. Ces effets aigus du Composé 1 sur la fréquence et le rythme cardiaques et la fatigue/les sensations vertigineuses rapportées sont moins marqués à la dose de 10 mg

30 qu'à celle de 20 mg. Tous ces effets se dissipent après une exposition à des doses répétées. Ainsi, après un traitement oral de 2 à 4 jours à des doses quotidiennes comprises entre 5 et 20 mg, la réduction aiguë de la fréquence cardiaque, initialement notée par comparaison à la valeur mesurée avant la prise, n'est plus observée lors de l'administration du Composé 1. De même, un traitement par le Composé 1 à des doses

35 orales quotidiennes répétées comprises entre 5 et 20 mg ne cause ni un allongement

transitoire de l'intervalle PR sur l'ECG par rapport aux valeurs mesurées avant la prise, ni une fatigue ou des sensations vertigineuses. Les effets aigus sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire ou la survenue d'une fatigue et de sensations vertigineuses ne sont pas des réactions contraires graves, mais ce sont néanmoins des événements indésirables. Des méthodes permettant de réduire autant que possible ces effets seraient de ce fait utiles pour maximiser la tolérabilité et la sécurité du Composé 1 et d'autres agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ et minimiser les exigences associées en matière de surveillance durant la phase précoce qui suit l'instauration du traitement ou à sa réintroduction après une interruption.

5
10 La présente invention a donc pour sujet un schéma posologique d'agonistes sélectifs du récepteur S1P₁, tels que le Composé 1 et plus particulièrement celui-ci, qui minimise l'incidence ou la sévérité des effets contraires mentionnés. Conformément au schéma posologique de la présente invention, un agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est administré à un sujet d'une manière telle que durant la phase initiale de traitement, l'agoniste sélectif
15 du récepteur S1P₁ est administré à une dose qui induit une désensibilisation du cœur, ladite dose étant inférieure à la dose cible, et à une fréquence de prises qui maintient la désensibilisation du cœur, et ce jusqu'à qu'une réduction aiguë de la fréquence cardiaque ne soit plus observée, suivie par une phase d'augmentation de la dose jusqu'à ce que la dose cible de l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ soit atteinte. L'avantage du schéma
20 posologique de la présente invention est qu'une désensibilisation du cœur peut être induite et maintenue à une dose inférieure à la dose cible, en association avec une réduction aiguë de la fréquence cardiaque moins marquée que celle produite quand la dose cible est administrée sans utiliser ce schéma posologique. Le schéma posologique de la présente invention résulte donc en une meilleure tolérabilité en minimisant les effets contraires chez
25 les sujets/patients durant les premiers jours de traitement par un agoniste sélectif du récepteur S1P₁ ou à la réintroduction d'un tel traitement après une interruption.

Le schéma posologique (c.-à-d. le niveau de dose et la fréquence des prises) utilisé durant la période initiale de traitement peut être choisi d'une manière empirique en comparant les effets de diverses doses de départ sur l'ampleur de la réduction aiguë de la fréquence
30 cardiaque. L'intervalle entre les prises doit être commode pour le patient. Il doit en outre être plus long que la durée de la réduction aiguë de la fréquence cardiaque et plus court que le temps requis pour que la désensibilisation du cœur se dissipe. La fréquence des prises sera donc choisie de manière empirique en reflet des constantes de vitesse relative de plusieurs processus indépendants : la constante de vitesse pour que la concentration
35 en agoniste du récepteur S1P₁ dans l'organisme dépasse un seuil de concentration

associé à une désensibilisation ; la constante de vitesse pour qu'une désensibilisation du cœur soit induite ; et la constante de vitesse pour que la désensibilisation du cœur se dissipe. Les deux dernières constantes de vitesse (pour la désensibilisation du cœur et la dissipation de la désensibilisation) sont des propriétés intrinsèques des mécanismes biologiques sous-jacents à l'origine de ces phénomènes. La première constante de vitesse (pour le dépassement du seuil de concentration) est déterminée par la pharmacocinétique de l'agoniste du récepteur S1P₁, c.-à-d. par les vitesses et taux d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion du médicament. Compte tenu des trois constantes de vitesse susmentionnées, la durée d'un intervalle approprié entre les prises dépendra de la dose.

Prenons par exemple un Composé 1 administré par voie orale à la dose de 20 mg une fois par jour. Ce composé résulte en une réduction aiguë de la fréquence cardiaque au Jour 1, mais une réduction aiguë de la fréquence cardiaque n'est pas observée quand la seconde dose de 20 mg est administrée 24 heures plus tard. Une désensibilisation a été maintenue sur l'ensemble de cet intervalle de 24 heures entre deux prises. Toutefois, quand la seconde dose de 20 mg est administrée 7 jours après la première, elle entraîne une réduction aiguë de la fréquence cardiaque d'une ampleur similaire à celle rapportée au Jour 1. La désensibilisation n'a pas été maintenue sur l'ensemble de cet intervalle de 7 jours entre deux doses de 20 mg. Cet exemple montre qu'il est nécessaire que l'intervalle entre deux doses soit approprié pour que la désensibilisation du cœur soit maintenue.

i) La présente invention concerne en particulier un agoniste sélectif du récepteur S1P₁ en vue d'une utilisation en tant que médicament, où ledit agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est administré à un sujet (en particulier à un sujet humain) d'une manière telle que durant la phase initiale de traitement, l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est administré à une dose qui induit une désensibilisation du cœur, ladite dose étant inférieure à la dose cible, et à une fréquence de prises qui maintient la désensibilisation du cœur, et ce jusqu'à qu'une réduction aiguë de la fréquence cardiaque ne soit plus observée, suivie par une phase d'augmentation de la dose jusqu'à ce que la dose cible de l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ soit atteinte.

ii) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ en vue d'une utilisation en tant que médicament selon le mode de réalisation i), où la dose initiale inférieure à la dose cible est 2 à 5 fois plus basse que la dose cible.

- iii) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ en vue d'une utilisation en tant que médicament selon le mode de réalisation i), où la dose initiale inférieure à la dose cible est 5 à 16 fois plus basse que la dose cible.
- 5 iv) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ en vue d'une utilisation en tant que médicament selon l'un quelconque des modes de réalisation i) à iii), où une dose plus basse que la dose cible est administrée au sujet durant les 2 à 4 premiers jours de traitement.
- v) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ en vue d'une utilisation en tant que médicament selon l'un
10 quelconque des modes de réalisation i) à iv), où la dose plus basse que la dose cible est administrée à une fréquence de prises de une ou deux fois par jour.
- vi) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ en vue d'une utilisation en tant que médicament selon l'un
15 quelconque des modes de réalisation i) à v), où l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est la (R)-5-[3-chloro-4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-benz[Z]ylidène]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-thiazolidin-4-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- vii) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne l'utilisation d'un agoniste sélectif du récepteur S1P₁ dans la fabrication d'un médicament, où ledit
20 médicament est administré à un sujet comme spécifié à l'un quelconque des modes de réalisation i) à v).
- viii) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne l'utilisation selon le mode de réalisation vii), où l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est la (R)-5-[3-chloro-4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-benz[Z]ylidène]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-thiazolidin-4-
25 one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- ix) La présente invention concerne également un kit contenant différentes unités médicamenteuses d'un agoniste sélectif du récepteur S1P₁ à administrer selon le mode de réalisation i), où sont fournies une ou plusieurs unités à un niveau de dose plus bas que la dose cible dudit agoniste sélectif du récepteur S1P₁ à utiliser durant la phase initiale de
30 traitement, et des unités médicamenteuses à des niveaux de doses plus élevés allant jusqu'à la dose cible dudit agoniste sélectif du récepteur S1P₁ à utiliser par la suite.

- x) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne le kit selon le mode de réalisation ix), où l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est la (R)-5-[3-chloro-4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-benz[Z]ylidène]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-thiazolidin-4-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 5 xi) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne le kit selon le mode de réalisation ix) ou x), où sont fournies des unités médicamenteuses qui sont à utiliser par la suite et qui sont à des niveaux de doses 2 à 5 fois plus élevés que le niveau de dose initial.
- xii) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne le kit selon le mode de réalisation ix) ou x), où sont fournies des unités médicamenteuses qui sont à utiliser par la suite et qui sont à des niveaux de doses 5 à 16 fois plus élevés que le niveau de dose initial.
- 10
- xiii) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne le kit selon l'un quelconque des modes de réalisation ix) à xii), où les unités à des niveaux de doses plus bas que la dose cible sont fournies pour les 2 à 4 premiers jours de traitement.
- 15
- xiv) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne le kit selon l'un quelconque des modes de réalisation ix) à xiii), où l'unité ou les unités à des niveaux de doses plus bas que la dose cible est/sont administrée(s) à une fréquence de prises de une ou deux fois par jour.
- 20 xv) La présente invention concerne également une méthode d'administration d'un agoniste sélectif du récepteur S1P₁, où l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est administré à un sujet comme spécifié à l'un quelconque des modes de réalisation i) à v).
- xvi) Dans un mode de réalisation additionnel, la présente invention concerne la méthode selon le mode de réalisation xv), où l'agoniste sélectif du récepteur S1P₁ est la (R)-5-[3-chloro-4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-benz[Z]ylidène]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-thiazolidin-4-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 25

Les termes généraux utilisés ci-dessus et ci-après dans cette description répondent préférablement aux définitions suivantes :

- Le terme « désensibilisation du cœur » tel qu'utilisé ici fait référence à l'absence de réduction aiguë de la fréquence cardiaque après l'administration du médicament.
- 30

Le terme « réduction aiguë de la fréquence cardiaque » tel qu'utilisé ici fait référence à une baisse de la fréquence cardiaque de 10 ou plus battements par minute (bpm) par exemple par rapport aux valeurs mesurées avant l'administration du médicament, qui est maximale en l'espace de quelques heures, par exemple 1-3 heures, après cette administration et qui
5 rétrocede ensuite, la fréquence cardiaque retournant à la valeur mesurée avant l'administration du médicament.

Le terme « dose cible » tel qu'utilisé ici fait référence à la dose d'un agoniste sélectif du récepteur S1P₁ à laquelle le chiffre des lymphocytes sanguins périphériques visé est atteint, par ex. 400-800 lymphocytes par microlitre. La dose cible d'un agoniste donné du
10 récepteur S1P₁ peut varier en fonction de la nature et sévérité de la maladie à traiter.

L'augmentation de la dose jusqu'à la dose cible peut être effectuée en une seule fois ou en plusieurs paliers progressifs. Par exemple, un schéma posologique approprié pour le Composé 1 peut utiliser une dose de 5 mg p.o. (une fois par jour pendant 3 jours ; la phase initiale de traitement) suivie par une augmentation à 10 mg p.o. (une fois par jour pendant
15 3 jours) suivie par une augmentation à 20 mg p.o. (la dose cible) administrée une fois par jour indéfiniment. Un autre exemple de schéma posologique approprié pour le Composé 1 peut utiliser une dose de 5 mg p.o. (une fois par jour pendant 3 jours ; la phase initiale de traitement) puis une augmentation à 20 mg p.o. (la dose cible) administrée une fois par jour indéfiniment.

20 Les agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ selon la présente invention sont des composés qui activent préférentiellement le récepteur humain de sous-type S1P₁ parmi les sous-types S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ et S1P₅ de cette famille de récepteurs, et en particulier des composés dont le pouvoir d'activation est cinq fois plus élevé pour le récepteur S1P₁ que
25 pour les autres sous-types dans un essai approprié. Les essais appropriés de ce type qui sont utilisés pour déterminer les activités agonistes du récepteur S1P sont bien documentés dans l'art. L'activité agoniste du récepteur S1P₁ d'un composé peut en particulier être évaluée en utilisant l'essai de la liaison du GTP γ S tel que décrit par exemple dans le brevet WO2007/080542 pour le récepteur S1P₁ humain. Ce même essai peut être
30 employé pour déterminer les activités agonistes d'un composé envers les autres sous-types de récepteurs S1P en utilisant des cellules CHO qui expriment un récepteur recombinant humain S1P₂, S1P₃, S1P₄ et S1P₅, respectivement.

Les agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ selon la présente invention qui sont préférés, leur préparation et leur utilisation en médecine sont décrits dans les demandes de brevet PCT publiées WO2005/054215, WO2005/123677, WO2006/010544, WO2006/100635,

WO2006/100633, WO2006/100631, WO2006/137019, WO2007/060626, WO2007/086001, WO2007/080542, WO2008/029371, WO2008/029370, WO2008/029306, WO2008/035239, WO2008/114157 et WO2009/024905.

5 Les agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés comme médicaments, par ex. sous la forme de compositions pharmaceutiques à administration entérale ou parentérale, et ils sont appropriés pour la prévention et/ou le traitement de maladies ou d'affections associées à un système immunitaire activé.

10 Le terme « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence à des sels d'addition d'acides et/ou de bases inorganiques ou organiques non toxiques. Un renvoi est fait à « Salt selection for basic drugs », *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

15 La production des compositions pharmaceutiques peut être effectuée d'une manière avec laquelle l'homme du métier sera familier [voir par exemple Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^e Édition (2005), Partie 5, « Pharmaceutical Manufacturing » (publié par Lippincott Williams & Wilkins)] en associant les agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en combinaison avec d'autres substances thérapeutiquement utiles, dans une forme galénique en conjonction avec des véhicules appropriés solides ou liquides pharmaceutiquement acceptables non toxiques et inertes et, si souhaité, des adjuvants pharmaceutiques classiques.

20 De telles maladies et affections associées à un système immunitaire activé qui peuvent être traitées et/ou prévenues par des agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ sont par exemple décrites dans le brevet WO2005/054215.

25 Les maladies ou affections à traiter et/ou prévenir par des agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ qui sont préférées sont sélectionnées dans le groupe consistant en les suivantes : rejet d'organes transplantés, par exemple rein, foie, cœur, poumon, pancréas, cornée et peau ; maladies du greffon contre l'hôte déclenchées par une greffe de cellules souches ; syndromes auto-immuns, y compris polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, affections intestinales inflammatoires comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, psoriasis, rhumatisme psoriasique, thyroïdite, comme la thyroïdite
30 chronique de Hashimoto et uvéo-rétinite ; maladies atopiques comme la rhinite, conjonctivite et dermatite ; asthme ; diabète de type I ; maladies auto-immunes post-infectieuses, y compris rhumatisme articulaire aigu et glomérulonéphrite post-infectieuse ; cancers solides ; et métastases tumorales.

Les maladies ou affections à traiter et/ou prévenir par des agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ qui sont particulièrement préférées sont sélectionnées dans le groupe consistant en les suivantes : rejet d'un organe transplanté sélectionné parmi un rein, foie, cœur et poumon ; maladies du greffon contre l'hôte déclenchées par une greffe de cellules
5 souches ; syndromes auto-immuns sélectionnés parmi la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la thyroïdite chronique de Hashimoto ; et eczéma constitutionnel. Les maladies ou affections à traiter et/ou prévenir par des agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ sont très
préférentiellement sélectionnées parmi la sclérose en plaques et le psoriasis.

10 En outre, les agonistes sélectifs du récepteur S1P₁ sont également utiles, en combinaison avec un ou plusieurs agents immunomodulateurs, dans la prévention et/ou le traitement des maladies et affections mentionnées ici. Conformément à un mode de réalisation préféré de l'invention, lesdits agents sont sélectionnés dans le groupe consistant en des
15 immunosuppresseurs, corticostéroïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, substances médicamenteuses cytotoxiques, inhibiteurs de molécules d'adhérence, cytokines, inhibiteurs de cytokines, antagonistes de récepteurs aux cytokines et récepteurs recombinants aux cytokines.

À ce jour, le Composé 1 a été administré chez l'homme dans le cadre de trois études de Phase 1. Au total, 85 sujets ont reçu le Composé 1 à des doses uniques allant jusqu'à
20 75 mg et à des doses multiples allant jusqu'à 40 mg pendant au maximum 15 jours.

Dans l'étude AC-058-101 qui utilise une dose croissante unique (DCU), le Composé 1 a été administré par voie orale à 6 groupes de 6 sujets sains de sexe masculin (âge : 21-
47 ans). Des doses de 1, 3, 8, 20, 50 et 75 mg ont été administrées à des groupes successifs de 8 sujets (6 sous traitement actif et 2 sous placebo) selon un protocole
25 randomisé en double insu et contrôlé par placebo. Les sujets ont reçu une dose de 20 mg alors qu'ils étaient à jeun et une dose de 20 mg alors qu'ils étaient en post-prandial pour identifier tout effet de la consommation de nourriture sur la pharmacocinétique du Composé 1. Les évaluations ont reposé sur un enregistrement de l'ECG, la mesure de paramètres de laboratoire clinique, des signes vitaux, de la fonction pulmonaire et de la
30 fonction neurologique (dans le groupe traité à la dose de 75 mg) et la détermination des concentrations plasmatiques en Composé 1 et des taux de lymphocytes périphériques (total et sous-populations). Une évaluation a été possible chez l'ensemble des 48 sujets randomisés, et aucun sujet n'a été retiré ni n'est sorti de l'étude. Tous les sujets traités par

le Composé 1 (n = 36) ont été inclus dans les analyses pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD).

5 Durant la Partie A de l'étude AC-058-102 qui utilise des doses croissantes multiples (DCM), le Composé 1 a été administré par voie orale à la dose de 5, 10 et 20 mg une fois par jour pendant 7 jours à des sujets sains de l'un ou l'autre sexe (âge : 22-58 ans, rapport hommes:femmes : 1:1) selon un protocole randomisé en double insu et contrôlé par placebo. À chaque niveau de dose, les 10 sujets du groupe ont été randomisés de façon à recevoir le Composé 1 (8) ou le placebo (2). Les 30 sujets randomisés dans la partie A ont terminé cette phase de l'étude et les 24 traités par le Composé 1 ont été inclus dans
10 l'analyse PK.

Durant la Partie B de l'étude avec DCM, on a mis en place un schéma d'augmentation de la dose afin de réduire les effets des premières doses du Composé 1 sur l'automaticité sinusale et sur la conduction auriculo-ventriculaire (AV). Le traitement par le Composé 1 a été introduit à une dose de départ de 10 mg une fois par jour pendant 4 jours, puis à 20 mg
15 une fois par jour pendant 4 jours et à 40 mg une fois par jour pendant 7 jours. Dix-sept sujets (neuf femmes et huit hommes, âge : 18-43 ans) ont été randomisés. Treize ont reçu le traitement actif et quatre un placebo apparié. Au total, 15 des 17 sujets ont terminé l'étude telle que prévue. Des événements indésirables ont motivé un arrêt des administrations chez deux sujets sous traitement actif (infection dentaire modérément sévère et oedème buccal dans un cas ; déviation modérée vers la gauche de la formule d'Arneth à l'examen du frottis sanguin périphérique, une anomalie qui était déjà présente
20 en conditions basales, dans l'autre cas). Les 11 sujets traités par le Composé 1 à la dose de 40 mg qui ont terminé l'étude ont été inclus dans l'analyse PK du Composé 1.

Le Tableau 1 fournit une comparaison de la réduction moyenne de la fréquence cardiaque (FC) mesurée 2,5 h après vs. avant l'administration de la dose dans le groupe traité à
25 40 mg (AC-058-102, Partie B) après chaque palier d'augmentation de la dose (Jour 1 pour le traitement à 10 mg, Jour 5 pour le traitement à 20 mg et Jour 9 pour le traitement à 40 mg), et également vs. la réduction de la FC observée au Jour 1 en l'absence d'une phase d'augmentation de la dose (traitement à 10 et 20 mg durant la Partie A de l'étude AC-058-102 et traitement à 50 mg durant l'étude AC-058-101).
30

Tableau 1 Comparaison de la réduction moyenne de la FC 2,5 h après l'administration de la dose en présence et en l'absence d'une phase d'augmentation de la dose


| En l'absence d'une phase d'augmentation de la dose | | En présence d'une phase d'augmentation de la dose | |
|--|--|---|--|
| Partie A (10 et 20 mg) et DCU de 50 mg | Réduction moyenne de la FC (2,5 h après vs. avant l'administration de la dose) | Partie B (Groupe traité à la dose de 40 mg) | Réduction moyenne de la FC (2,5 h après vs. avant l'administration de la dose) |
| 10 mg | 14 bpm | 10 mg | 14 bpm |
| 20 mg | 22 bpm | 20 mg | 9 bpm |
| 50 mg | 18 bpm | 40 mg | 4 bpm |

- 5 La réduction moyenne de la FC mesurée 2,5 h après vs. avant l'administration de la dose dans le groupe traité à la dose de 40 mg (AC-058-102, Partie B) a été de 2 bpm, 1 bpm et 1 bpm, respectivement, aux Jours 2, 3 et 4 (10 mg) et de 4 bpm, 3 bpm et 3 bpm, respectivement, aux Jours 6, 7 et 8 (20 mg).
- 10 Durant la Partie B de l'étude, seul un sujet a développé un bloc AV transitoire du premier degré après la première administration de Composé 1 à la dose de 10 mg au Jour 1, ce qui suggère que la phase d'augmentation de la dose réduit les effets du Composé 1 sur l'automatisme sinusal et sur la conduction AV. Aucun bloc AV du second ou troisième degré n'a été rapporté durant la Partie B de l'étude. Aucun effet pertinent sur les autres variables ECG n'a été mis en évidence durant la phase d'exposition à des doses multiples
- 15 de la Partie B.

Revendications :

- 5 1. Le (R)-5-[3-chloro-4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-benz[Z]ylidène]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-thiazolidin-4-one (Composé 1), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, à utiliser comme médicament, où le composé 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est administré à un sujet de façon à ce que, durant la phase initiale de traitement, le composé 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci soit administré en une dose qui induit une désensibilisation du cœur, où la désensibilisation du cœur désigne l'absence
10 d'une réduction de la fréquence cardiaque aiguë après l'administration du médicament, où la dose est inférieure à la dose cible, et à une fréquence de dosage qui entretient la désensibilisation du cœur, jusqu'à ce qu'aucune autre réduction de la fréquence cardiaque aiguë ne se produise, en faisant suivre par une titration à la hausse jusqu'à la dose cible de composé 1 ou d'un sel
15 pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
2. Le composé 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, à utiliser comme médicament conformément à la revendication 1, où la dose initiale inférieure à la dose cible est de 2 à 5 fois inférieure à la dose cible.
- 20 3. Le composé 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, à utiliser comme médicament conformément à la revendication 1, où la dose initiale inférieure à la dose cible est de 5 à 16 fois inférieure à la dose cible.
- 25 4. Le composé 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, à utiliser comme médicament conformément à l'une des revendications 1 à 3, où une dose inférieure à la dose cible est administrée au sujet durant les 2 à 4 jours initiaux du traitement.
5. Le composé 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, à utiliser comme médicament conformément à l'une des revendications 1 à 4, où la dose inférieure à la dose cible est administrée à une fréquence de dosage d'une ou de deux fois par jour.
- 30 6. Le composé 1 à utiliser comme médicament conformément à la revendication 1, où le composé 1 est administré en une dose de 5 mg p.o. une fois par jour pendant 3 jours durant la phase initiale du traitement, suivie d'une titration à la hausse jusqu'à

10 mg p.o. une fois par jour pendant 3 jours, suivie d'une titration à la hausse jusqu'à la dose cible de 20 mg qui est administrée p.o. une fois par jour.

- 5
7. Le composé 1 à utiliser comme médicament conformément à la revendication 1, où le composé 1 est administré en une dose de 5 mg p.o. une fois par jour pendant 3 jours durant la phase initiale du traitement, suivie d'une titration à la hausse jusqu'à la dose cible de 20 mg qui est administrée p.o. une fois par jour.
- 10
8. Le composé 1 à utiliser comme médicament conformément à la revendication 1, où le composé 1 est administré en une dose de 10 mg une fois par jour pendant 4 jours, suivie d'une dose de 20 mg une fois par jour pendant 4 jours, suivie d'une dose de 40 mg une fois par jour.
- 15
9. Un kit contenant différentes unités de médicaments de (R)-5-[3-chloro-4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-benz[Z]ylidène]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-thiazolidin-4-one (Composé 1), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, à administrer conformément à la revendication 1, où une ou plusieurs unités ayant une intensité de dose inférieure à la dose cible de composé 1 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci sont administrées pendant la phase initiale du traitement, et des unités consécutives de médicaments d'intensités supérieures de dose atteignant la dose cible de composé 1 ou de sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci sont administrées.
- 20
10. Le kit conformément à la revendication 9, où les unités consécutives de médicament ayant une intensité de dose 2 à 5 fois supérieure par comparaison à l'intensité initiale de dose sont administrées.
- 25
11. Le kit conformément à la revendication 9, où les unités consécutives de médicament ayant une intensité de dose 5 à 16 fois supérieure par comparaison à l'intensité initiale de dose sont administrées.
12. Le kit conformément à l'une des revendications 9 à 11, où les unités d'intensité de dose inférieure à la dose cible sont administrées pendant les 2 à 4 jours initiaux du traitement.
- 30
13. Le kit conformément à l'une des revendications 9 à 12, où l'unité ou les unités d'intensité de dose inférieure à la dose cible sont administrées à une fréquence de dosage d'une ou de deux fois par jour.
- 

124

- 5 14. Le kit conformément à la revendication 9, où des unités d'intensité de dose de 5 mg, 10 mg et 20 mg de composé 1 sont administrées, où le composé 1 est administré en une dose de 5 mg p.o. une fois par jour pendant 3 jours durant la phase initiale du traitement, suivie d'une titration à la hausse jusqu'à 10 mg p.o. une fois par jour pendant 3 jours, suivie d'une titration à la hausse jusqu'à la dose cible de 20 mg qui est administrée p.o. une fois par jour.
- 10 15. Le kit conformément à la revendication 9, où des unités d'intensité de dose de 5 mg et 20 mg de composé 1 sont administrées, où le composé 1 est administré en une dose de 5 mg p.o. une fois par jour pendant 3 jours durant la phase initiale du traitement, suivie d'une titration à la hausse jusqu'à la dose cible de 20 mg qui est administrée p.o. une fois par jour.
- 15 16. Le kit conformément à la revendication 9, où les unités d'intensité de dose de 10 mg, 20 mg et 40 mg de composé 1 sont administrées, où le composé 1 est administré en une dose de 10 mg une fois par jour pendant 4 jours, suivie d'une dose de 20 mg une fois par jour pendant 4 jours, suivie d'une dose de 40 mg une fois par jour.

P