



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102917698 A

(43) 申请公布日 2013. 02. 06

(21) 申请号 201180022711. 3

(22) 申请日 2011. 05. 05

(30) 优先权数据

10162082. 1 2010. 05. 06 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 11. 06

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/057210 2011. 05. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02011/138398 EN 2011. 11. 10

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 P·盖尔盖伊 E·勒冈诺克斯

E·沃尔斯特罗姆

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 宋卫霞 黄革生

(51) Int. Cl.

A61K 31/145 (2006. 01)

A61P 37/08 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 14 页 附图 4 页

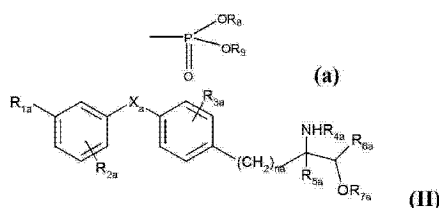
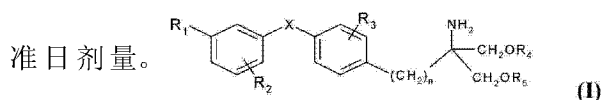
(54) 发明名称

二芳基硫醚衍生物的给药方案

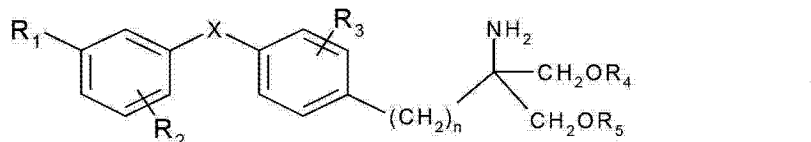
(57) 摘要

本发明涉及用于治疗、任选地用于治疗自身免疫性病症的方法的式 (I) 化合物, 其中 X 是 O、S、SO 或 SO₂; R₁ 是卤素、三卤甲基、-OH、C₁₋₇烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲氧基、苯氧基、环己基甲基氧基、吡啶基甲氧基、肉桂基氧基、萘基甲氧基、苯氧基甲基、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基亚磺酰基、C₁₋₄烷基磺酰基、苄硫基、乙酰基、硝基或氰基, 或苯基、苯基 C₁₋₄烷基或苯基 -C₁₋₄烷氧基, 所述苯基各自任选地被卤素、CF₃、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基所取代; R₂ 是 H、卤素、三卤甲基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₇烷基、苯乙基或苄氧基; R₃ 是 H、卤素、CF₃、OH、C₁₋₇烷基、C₁₋₄烷氧基、苄氧基、苯基或 C₁₋₄烷氧基甲基; R₄ 和 R₅ 各自独立地是 H 或式 (a) 的基团, 其中 R₈ 和 R₉ 各自独立地是 H 或任选地被卤素所取代的 C₁₋₄烷基; n 是 1 至 4 的整数; 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药; 或式 (II) 化合物, 其中 R_{1a} 是卤素、三卤甲基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基亚磺酰基、C₁₋₄烷基 - 磺酰基、芳烷基、任选地被取代的苯氧基或芳烷基氧基; R_{2a} 是 H、卤素、三卤甲基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基或芳烷基氧基; R_{3a} 是 H、卤素、CF₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基或苄氧基; R_{4a} 是 H、C₁₋₄烷基、苯基、任选地被取代的苄基或苯甲酰基、或低级脂族的 C₁₋₅酰基; R_{5a} 是 H、一

卤代甲基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基 - 甲基、C₁₋₄烷硫基 - 甲基、羟基乙基、羟基丙基、苯基、芳烷基、C₂₋₄链烯基或 - 炔基; R_{6a} 是 H 或 C₁₋₄烷基; R_{7a} 是 H、C₁₋₄烷基或如上文所定义的式 (a) 的基团, X_a 是 O、S、SO 或 SO₂; 且 n_a 是 1 至 4 的整数; 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药, 其中将所述式 (I) 或 (II) 的化合物在治疗初始阶段期间以低于所述化合物的标准日剂量的剂量施用, 然后将其增加、任选地逐步地增加至所述化合物的标准日剂量。



1. 用于治疗方法、任选地用于治疗自身免疫性病症的方法的式 I 化合物：



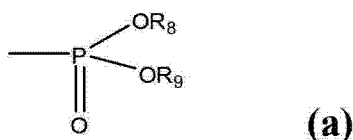
其中 X 是 O、S、SO 或 SO₂；

R₁ 是卤素、三卤甲基、-OH、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟甲氧基、苯氧基、环己基甲基氧基、吡啶基甲氧基、肉桂基氧基、萘基甲氧基、苯氧基甲基、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、苄硫基、乙酰基、硝基或氰基，或苯基、苯基 C₁₋₄ 烷基或苯基 -C₁₋₄ 烷氧基，所述苯基各自任选地被卤素、CF₃、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基所取代；

R₂ 是 H、卤素、三卤甲基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、苄基或苄氧基；

R₃ 是 H、卤素、CF₃、OH、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苄氧基、苯基或 C₁₋₄ 烷氧基甲基；

R₄ 和 R₅ 各自独立地是 H 或式 (a) 的基团

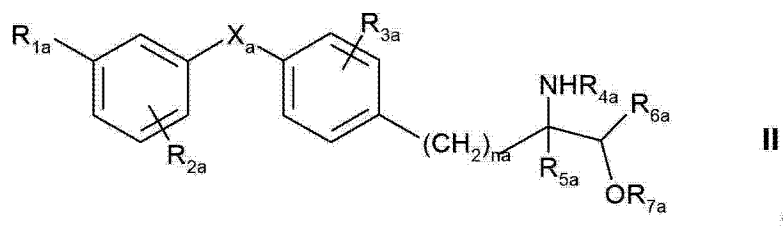


其中 R₈ 和 R₉ 各自独立地是 H 或任选地被卤素所取代的 C₁₋₄ 烷基；

n 是 1 至 4 的整数；

或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药；

或式 II 化合物



其中

R_{1a} 是卤素、三卤甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基 - 磺酰基、芳烷基、任选地被取代的苯氧基或芳烷基氧基；

R_{2a} 是 H、卤素、三卤甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳烷基或芳烷基氧基；

R_{3a} 是 H、卤素、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基或苄氧基；

R_{4a} 是 H、C₁₋₄ 烷基、苯基、任选地被取代的苄基或苯甲酰基、或低级脂族的 C₁₋₅ 酰基；

R_{5a} 是 H、一卤代甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 - 甲基、C₁₋₄ 烷硫基 - 甲基、羟基乙基、羟基丙基、苯基、芳烷基、C₂₋₄ 链烯基或 - 炔基；

R_{6a} 是 H 或 C₁₋₄ 烷基；

R_{7a} 是 H、C₁₋₄ 烷基或如上文所定义的式 (a) 的基团，

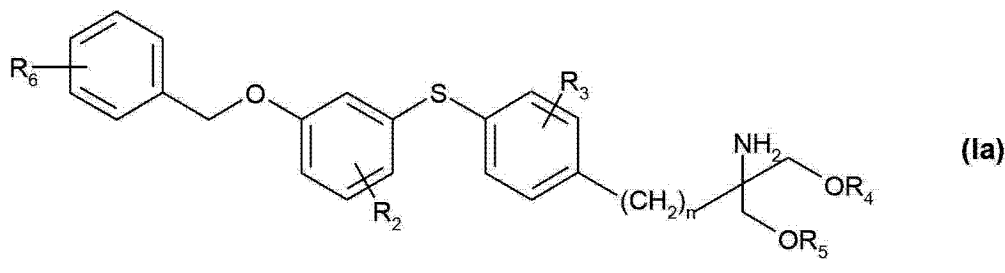
X_a 是 O、S、SO 或 SO₂；且

n_a 是 1 至 4 的整数；

或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药，

其中将所述式 I 或 II 的化合物在治疗的初始阶段期间以低于所述化合物的标准日剂量的剂量施用，然后将其增加、任选地逐步地增加至所述化合物的标准日剂量。

2. 如在权利要求 1 中所要求的式 I 或 II 的化合物,其中化合物分别是式 Ia 化合物



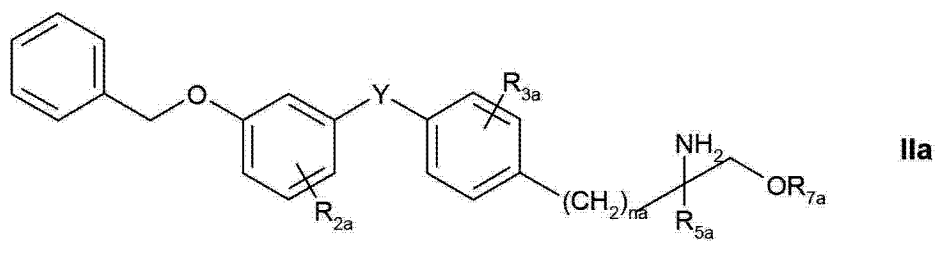
其中

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 n 如在权利要求 1 中所定义;且

R_6 是氢、卤素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基;

或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药,

或式 (IIa) 化合物



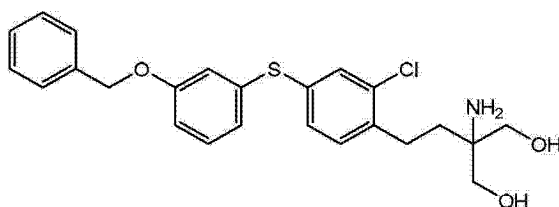
其中

Y 是 O 或 S ;且

R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{5a} 、 R_{7a} 和 n_a 如在权利要求 1 中所定义。

或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药。

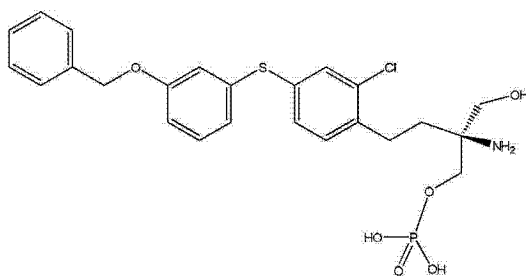
3. 如在权利要求 1 或权利要求 2 中所要求的式 I 或 II 的化合物,其中式 I 化合物选自:



2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-丙-1,3-二醇

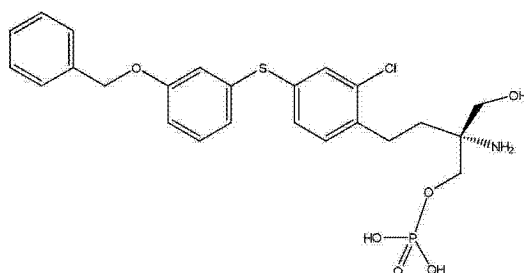
或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药,

及其相应的磷酸酯衍生物:



磷酸单-{(S)-2-氨基-4-[4-(3-苄氧基-苯基硫烷基)-2-氯-苯基]-2-羟基甲基-丁基}酯

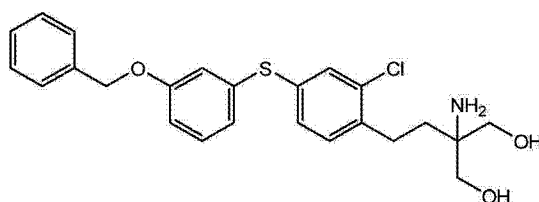
或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药，
或



磷酸单-[(R)-2-氨基-4-[4-(3-苄氧基-苯基硫烷基)-2-氯-苯基]-2-羟基甲基-丁基]酯

或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药。

4. 如在权利要求 3 中所要求的式 I 化合物，其中式 I 化合物为：



2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-丙-1,3-二醇，
或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药。

5. 如在权利要求 1-4 中任意一项中所定义的式 I 或 II 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药在制备药物中的应用，所述药物任选用于治疗自身免疫性病症，其中将所述化合物在治疗的初始阶段期间以低于所述化合物的标准日剂量施用，然后将其增加、任选地逐步地增加至标准日剂量。

6. 治疗有需要的患者、任选患有自身免疫性病症的患者的方法，所述方法包括施用如在权利要求 1-4 中任意一项中所定义的式 I 或 II 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药，在治疗的初始阶段期间以低于所述化合物的标准的日治疗剂量的日剂量施用，之后开始以所需的标准的日治疗剂量进行施用。

7. 评价患者对如在权利要求 1-6 中的任意一项中所要求的治疗方案的需要或适合性的方法，其包括以下步骤：

(i) 确定待使用如在权利要求 1 至 4 中任意一项中所定义的式 I 或 II 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药进行治疗的患者是否属于上文所述的治疗方案的应用对其有益的类别；和

(ii) 如果患者属于该类别，则使用如在权利要求 1-6 中的任意一项中所要求的治疗方案对该患者进行治疗。

8. 权利要求 7 的方法，其中如果患者患有或易患心力衰竭或心律失常、高度房室传导阻滞或病态窦房结综合征或者有晕厥史；或在服用 β 阻滞剂或进行抗心律失常治疗，例如在用抗心律失常药进行治疗；或经历过停药或维持给药方案中的治疗休息期，则他或她属于以上类别。

9. 药盒，其包含具有不同日剂量的如在权利要求 1 至 4 中任意一项中所定义的式 I 或 II 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药的药物的多个单元，其中所述

剂量低于标准日剂量。

10. 权利要求9的药盒,其中所述药物的单元用于如在权利要求1-6中的任意一项中所要求的治疗方案。

二芳基硫醚衍生物的给药方案

发明领域

[0001] 本发明涉及可用作免疫抑制剂或免疫调节剂的二芳基硫醚衍生物或激动剂的给药方案。更具体而言,本发明涉及使用这些二芳基硫醚衍生物治疗患有自身免疫性疾病或障碍的患者的给药方案。

[0002] 发明背景

[0003] 用于本发明的二芳基硫醚衍生物是作为激动剂向一种或多种 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体例如 S1P1 至 S1P8 发信号的 S1P 受体调节剂或激动剂。激动剂与 S1P 受体结合可导致例如细胞内的异源三聚体 G- 蛋白离解成 $G\alpha$ -GTP 和 $G\beta\gamma$ -GTP 和 / 或增加激动剂占据的受体的磷酸化作用和 / 或下游信号途径 / 激酶的活化。

[0004] S1P 受体调节剂或激动剂是有用的治疗性化合物,可用于治疗哺乳动物、特别是人类的各种病症。例如,已在大鼠(皮肤、心脏、肝脏、小肠)、狗(肾脏)和猴子(肾脏)模型中证实了 S1P 受体调节剂或激动剂在预防移植排斥中的效力。此外,由于它们的免疫调节作用, S1P 受体调节剂或激动剂还可用于治疗炎性和自身免疫性疾病。具体地讲,已经在人类中证实了 S1P 受体激动剂 FTY720 在治疗多发性硬化中的效力(记载于例如“FTY720therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis(FTY720 疗法对多发性硬化中的 T 细胞亚群发挥不同的作用)”, Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, Kristofic C, Kuhle J, Lindberg RL, Kappos L. *Neurology*, 2008 年 10 月 14 日 ;71(16):1261-7; 和“Oral fingolimod(FTY720)for relapsing multiple sclerosis(用于复发的多发性硬化的口服芬戈莫德 (FTY720))”, Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW ;FTY720D2201 研究小组, *N Engl J Med*. 2006 年 9 月 14 日 ;355(11):1124-40.)。

[0005] S1P 受体调节剂或激动剂可以以治疗剂量产生负性变时作用 (negative chronotropic effect), 即, 它们可降低心脏节律, 如例如“FTY720:Placebo-Controlled Study of the Effect on Cardiac Rate and Rhythm in Healthy Subjects(FTY720: 安慰剂对照的在健康个体中进行的对心率和心脏节律的影响的研究)”, Robert Schmouder, Denise Serra, Yibin Wang, John M. Kovarik, John DiMarco, Thomas L. Hunt 和 Marie-Claude Bastien. *J. Clin. Pharmacol.* 2006 ;46 ;895 中所述。施用 1.25mg 的 FTY720 可使心率降低约 8 次 / 分 (BPM)。

[0006] 作为该副作用的一个结果, 一些 S1P 调节剂或激动剂疗法可能不得不在密切的医学监视下开始以确保心律保持在可接受的水平。这可能涉及患者的入院治疗, 从而使得治疗更加昂贵和复杂。

[0007] 本发明的二芳基硫醚衍生物通常耐受良好并引起相对轻的负性变时作用。然而, 甚至是轻的负性变时作用也能引起一些患者不适, 例如静息心率低的患者。所述不适可以影响患者依从性, 例如作为治疗休息期 (treatment holiday) 后重新开始治疗的抑制因素。

[0008] 此外, 由于所观测到的负性变时作用经常随剂量增加而增加, 所以负性变时作用

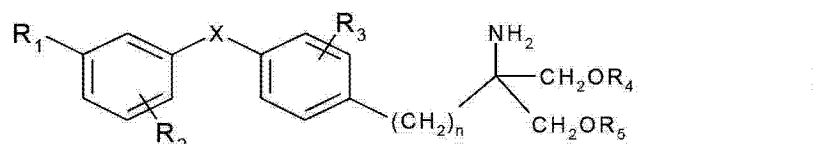
的降低可使所使用的剂量范围更宽。

[0009] 因此,需要减少可由施用以上的二芳基硫醚衍生物引起的负性变时副作用,同时仍能保证施用适当的剂量以治疗或预防通过施用该化合物来治疗或预防的疾病。此外,还需要增强患者的依从性。

[0010] 发明简述

[0011] 在本发明的第一个方面提供了用于治疗或预防方法、任选地用于治疗或预防自身免疫性病症的方法的式 I 化合物:

[0012]



[0013] 其中 X 是 O、S、SO 或 SO₂;

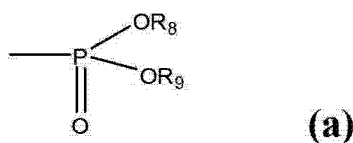
[0014] R₁ 是卤素、三卤甲基、-OH、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟甲氧基、苯氧基、环己基甲基氧基、吡啶基甲氧基、肉桂基氧基、萘基甲氧基、苯氧基甲基、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、苄硫基、乙酰基、硝基或氰基,或苯基、苯基 C₁₋₄ 烷基或苯基 -C₁₋₄ 烷氧基,所述苯基各自任选地被卤素、CF₃、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基所取代;

[0015] R₂ 是 H、卤素、三卤甲基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、苯乙基或苄氧基;

[0016] R₃ 是 H、卤素、CF₃、OH、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苄氧基、苯基或 C₁₋₄ 烷氧基甲基;

[0017] R₄ 和 R₅ 各自独立地是 H 或式 (a) 的基团

[0018]



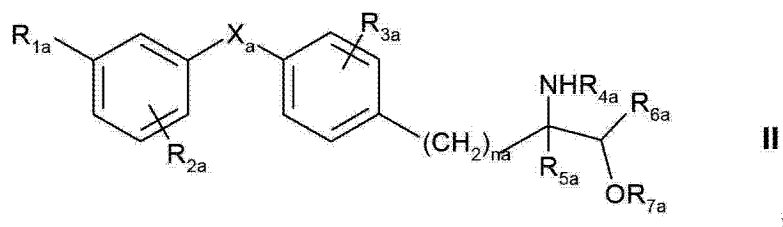
[0019] 其中 R₈ 和 R₉ 各自独立地是 H 或任选地被卤素所取代的 C₁₋₄ 烷基;

[0020] n 是 1 至 4 的整数;

[0021] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药;

[0022] 或式 II 化合物

[0023]



[0024] 其中

[0025] R_{1a} 是卤素、三卤甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基 - 磺酰基、芳烷基、任选地被取代的苯氧基或芳烷基氧基;

[0026] R_{2a} 是 H、卤素、三卤甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳烷基或芳烷基氧基;

[0027] R_{3a} 是 H、卤素、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基或苄氧基;

[0028] R_{4a} 是 H、C₁₋₄ 烷基、苯基、任选地被取代的苄基或苯甲酰基、或低级脂族的 C₁₋₅ 酰基;

[0029] R_{5a} 是 H、一卤代甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - 甲基、 C_{1-4} 烷硫基 - 甲基、羟基乙基、羟基丙基、苯基、芳烷基、 C_{2-4} 链烯基或 - 炔基；

[0030] R_{6a} 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0031] R_{7a} 是 H、 C_{1-4} 烷基或如上文所定义的式 (a) 的基团，

[0032] X_a 是 O、S、SO 或 SO_2 ；且

[0033] n_a 是 1 至 4 的整数；

[0034] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药，

[0035] 其中将所述式 I 或 II 的化合物在治疗初始阶段期间以低于所述化合物的标准日剂量的剂量施用，然后将其增加、任选地逐步地增加至标准日剂量。

[0036] 在本发明的第二个方面提供了如在第一个方面定义的式 I 或 II 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药在制备药物中的应用，所述药物任选地用于治疗或预防自身免疫性疾病，其中将所述化合物在治疗初始阶段期间以低于所述化合物的标准日剂量的剂量施用，然后将其增加、任选地逐步地增加至标准日剂量。

[0037] 在本发明的第三个方面提供了治疗或预防有需要的患者、任选地患有自身免疫性疾病的患者的方法，所述方法包括向所述患者施用如在第一个方面定义的式 I 或 II 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药，在治疗初始阶段期间以低于所述化合物的标准的日治疗剂量的日剂量施用，之后开始以所需的标准的日治疗剂量施用所述化合物。

[0038] 在本发明的第四个方面提供了评价患者对如在本发明的特定方面（例如第一至第三方面）或实施方案中的任何一项中所述的治疗方案的需要或适合性的方法，其包括以下步骤：

[0039] (i) 确定待使用如在第一个方面中所定义的式 I 或 II 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药进行治疗的患者是否属于上文所述的治疗方案的应用对其有益的类别；和

[0040] (ii) 如果患者属于该类别，则使用如上文所述的治疗方案对该患者进行治疗。

[0041] 如果患者患有或易患心力衰竭或心律失常、高度房室传导阻滞或病态窦房结综合征或者有晕厥史；或在服用 β 阻滞剂或进行抗心律失常治疗，例如在用抗心律失常药进行治疗；或经历过停药或维持给药方案 (maintenance dosage regime) 中的治疗休息期，例如大于 4 天、大于 6、8、10、12 或 14 天的休息期，则他或她可以属于以上类别。

[0042] 在本发明的第五个方面提供了药盒，其包含具有不同日剂量的如第一个方面所定义的式 I 或 II 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药的药物的多个单元 (units)、任选多个每日单元，其中所述剂量低于标准日剂量。

[0043] 在本发明的另一个方面提供了药盒，其包含具有如第一个方面所定义的式 I 或 II 的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体或前药的药物的多个单元、任选多个每日单元，所述单元用于依据本发明的方面或实施方案中的任何一项所定义的给药方案进行施用，其中为治疗的初始阶段提供了一个或多个低于所述化合物的标准日剂量的剂量强度的低剂量单元。

[0044] 发明详述中提供了另外的方面和实施方案。

[0045] 发明详述

[0046] 现已出人意料地发现,通过按照特定的给药方案施用本发明化合物,可降低可能与施用所述化合物有关的副作用。例如,依据本发明的特定给药方案施用化合物可显著降低或者甚至完全消除负性变时副作用。特别是它可避免心率的突然下降。

[0047] 依据本发明的特定给药方案施用化合物还可显著降低或者甚至完全消除服用该化合物的患者遭受心脏影响(例如房室传导(AV)阻滞)或心脏停搏(例如超过2秒钟的心脏停搏)的风险。心脏影响或心脏停搏的降低包括严重性、频率和/或持续时间的降低。其中心脏影响是AV阻滞,术语“AV阻滞”包括以下类别:AV阻滞 I、AV阻滞 II Mobitz I/Wenckebach、AV阻滞 II Mobitz II 和 AV阻滞 II。

[0048] 本发明的另外的益处可包括进一步降低其它可能的副作用的风险,例如与血压变化、肾脏影响(例如通过肝酶渐进的升高而测定)或肺影响有关的副作用。

[0049] 此外,本发明的特定给药方案还可允许向在其它情况下风险/获益比可能不太有利的患者类型施用本发明化合物。所述患者可包括例如患有或易患心脏问题、例如心力衰竭或心律失常的患者、患有或易患高度房室传导阻滞或病态窦房结综合征的患者、有晕厥史的患者、或服用 β 阻滞剂或进行抗心律失常治疗的患者,诸如在用抗心律失常药进行治疗的患者;或经历过停药或维持给药方案中的治疗休息期(例如大于4天、大于6、8、10、12或14天的休息期)的患者。

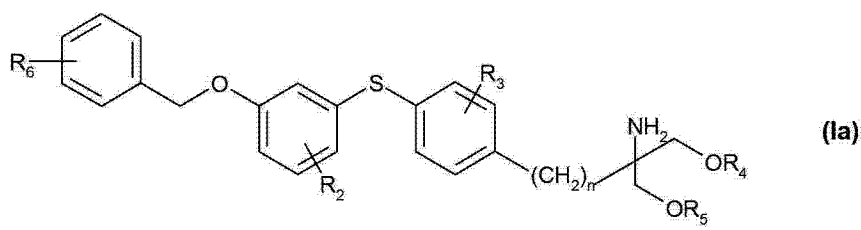
[0050] 本发明的给药方案是用于开始治疗的方案,其能够在可能与S1P受体调节剂治疗有关的负性变时作用和/或房室传导阻滞作用最小的情况下实现所述化合物的标准每日治疗剂量。

[0051] 式 I 或 II 的化合物

[0052] 对于式(I)和(II)化合物而言,术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。术语“三卤甲基”包括三氟甲基和三氯甲基。“ C_{1-7} 烷基”包括直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基或庚基。短语“任选地被取代的苯氧基”包括未取代的苯氧基和那些在其苯环的任何位置具有卤素原子(例如氟、氯、溴和碘)、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的苯氧基。在“芳烷基”或“芳烷基氧基”中的术语“芳烷基”包括苄基、二苯甲基、苯乙基和苯丙基。例如存在于“ C_{1-4} 烷氧基”、“ C_{1-4} 烷硫基”、“ C_{1-4} 烷基亚磺酰基”或“ C_{1-4} 烷基磺酰基”中的任何 C_{1-4} 烷基基团包括直链或支链 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。短语“任选地被取代的芳烷基”包括未取代的芳烷基和那些在其苯环的任何位置具有卤素原子(例如氟、氯、溴和碘)、三氟甲基、具有1-4个碳原子的低级烷基或具有1-4个碳原子的低级烷氧基的芳烷基。

[0053] 优选的式 I 化合物是式 Ia 化合物

[0054]



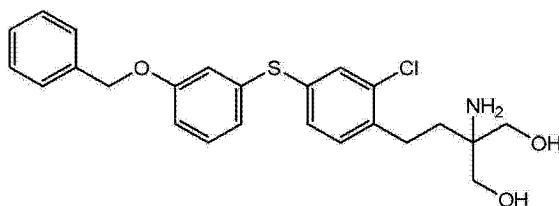
[0055] 其中

[0056] R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 n 如上述所定义;且

[0057] R_6 是氢、卤素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基。

[0058] 更优选的式 (Ia) 化合物是其中 R_3 为氯的那些化合物, 例如

[0059]

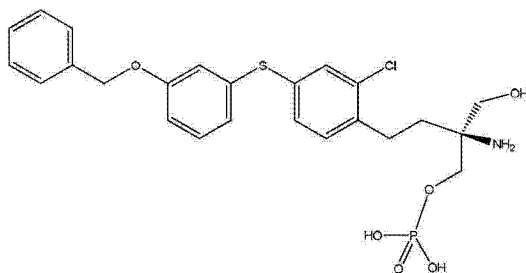


[0060] 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-丙-1,3-二醇

[0061] 及其相应的磷酸酯衍生物, 磷酸单-2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-丙基酯。

[0062] 该磷酸单-2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-丙基酯可以通过 W02005/021503 中所述的方法以对映体纯制备, 得到:

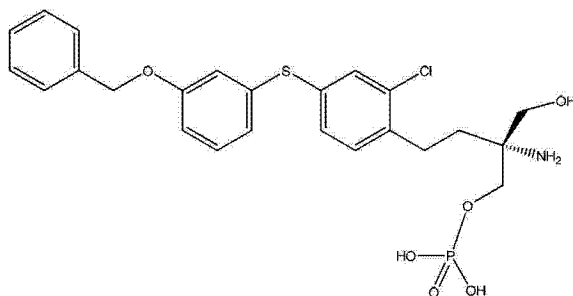
[0063]



[0064] 磷酸单-{(S)-2-氨基-4-[4-(3-苄氧基-苯基硫烷基)-2-氯-苯基]-2-羟基甲基-丁基}酯

[0065] 或

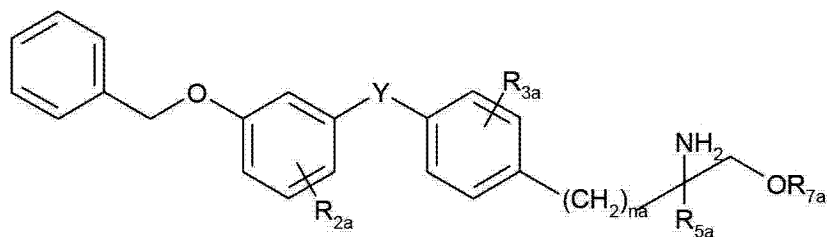
[0066]



[0067] 磷酸单-{(R)-2-氨基-4-[4-(3-苄氧基-苯基硫烷基)-2-氯-苯基]-2-羟基甲基-丁基}酯

[0068] 优选的式 II 化合物是式 (IIa) 化合物

[0069]



IIa

,

[0070] 其中

[0071] Y 是 O 或 S ;且

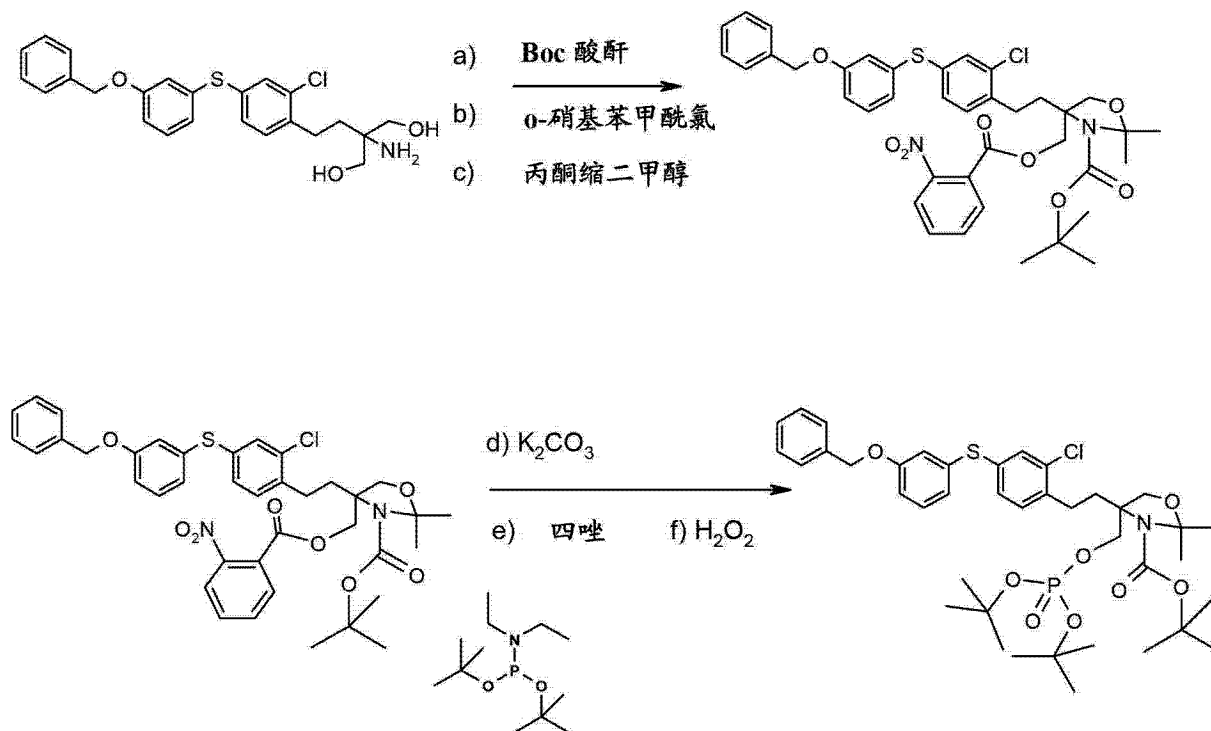
[0072] R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{5a} 、 R_{7a} 和 n_a 如上述所定义。

[0073] 优选的式 (IIa) 化合物是其中 R_3 为氯的那些化合物,例如 2-氨基-4-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]-2-甲基丁-1-醇;其相应的磷酸单-2-氨基-4-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]-2-甲基丁基]酯;2-氨基-4-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]-2-乙基丁-1-醇;和其相应的磷酸单-2-氨基-4-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]-2-乙基丁基]酯。

[0074] 式 I 和 II 化合物是已知的,并分别公开在例如 W003/029205、W003/029184 和 W004/026817 中,所述磷酸化的衍生物公开在例如 W004/074297 中,将其全部内容引入本文作为参考。式 I 和 II 化合物可以用上述引用的参考文献中公开的方法制备。

[0075] 式 (I) 化合物的磷酸化衍生物,例如磷酸单-2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-丙基]酯,可以采用如在 W02005/021503 (见,例如第 11-12 页) 中公开的合成磷酸化化合物的方法进行制备。结构式 (I) (特别是式 (Ia)) 的光学活性化合物和其磷酸化衍生物,可以用例如在 Hinterding 等人,合成 (Synthesis), 第 11 卷,1667-1670 页 (2003) 中描述的方法以高纯度制备。例如,光学活性的结构式 (Ia) 化合物,磷酸单-2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-丙基]酯,可以利用上述的 Hinterding 等人 (2003) 的方法如下面流程图所示进行制备。

[0076]



[0077] a) 1 当量化合物 1 和 1.2 当量 Boc 酸酐在二噁烷/乙腈或 DMF/水 (根据溶解性) 中 +1.2 当量 1M NaOH 在水中 (RT, 过夜)。

[0078] b) 1 当量步骤 a) 化合物、1.5 当量 2-硝基苯甲酰氯和 1.6 当量吡啶在 CH_2Cl_2 中 (RT, 过夜)。

[0079] c) 1 当量步骤 b) 化合物、3 当量丙酮缩二甲醇和 0.1 当量 p-TsOH · H_2O 在甲苯中

(95°C, 3 小时)。

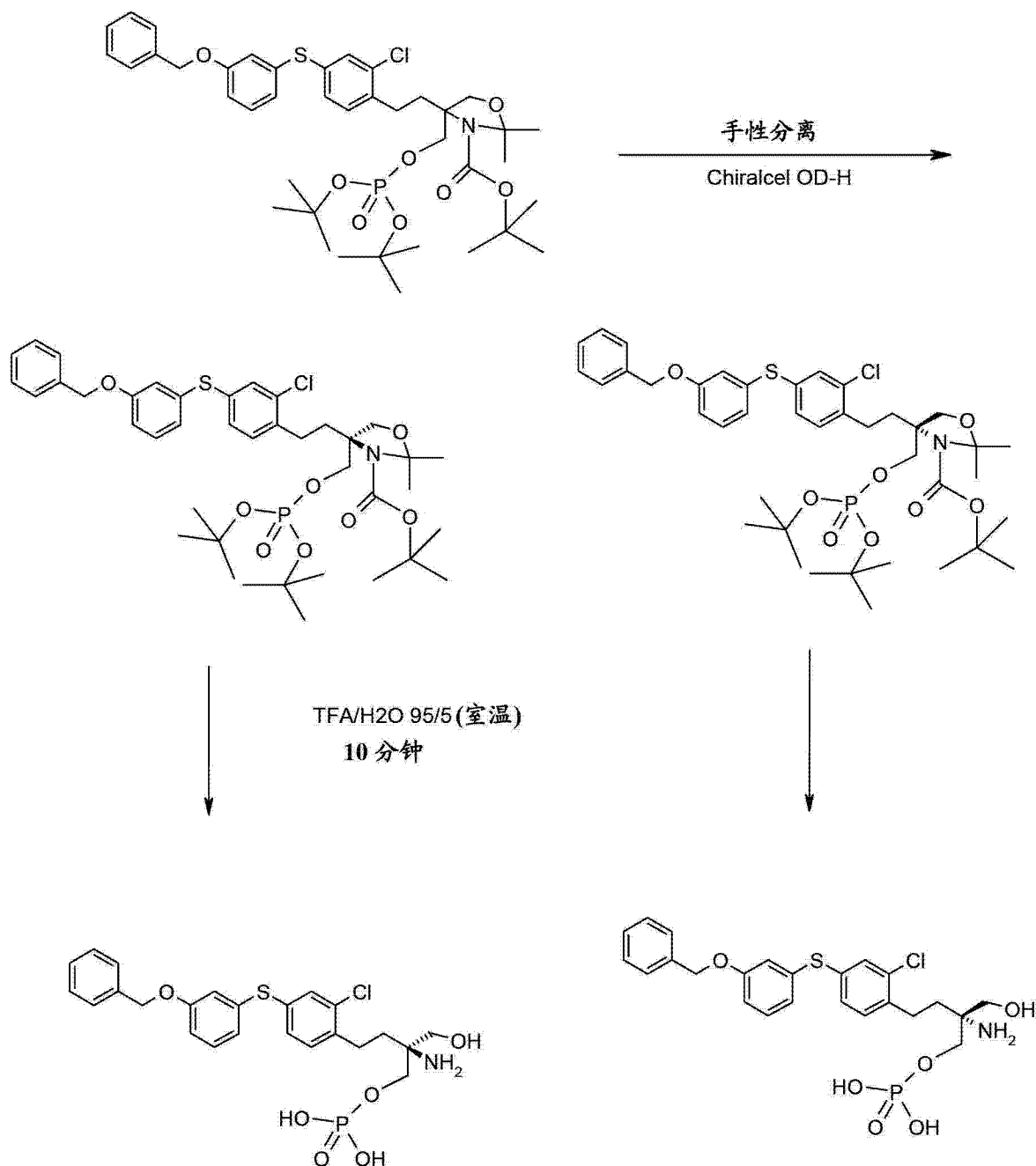
[0080] d) 1 当量步骤 c) 化合物和 0.075 当量 K_2CO_3 (粉末) 在 MeOH/THF (1/1) 中 (RT, 4 小时)。

[0081] e) 1 当量的步骤 d) 化合物、6 当量的四唑 (从甲苯中重结晶或 0.45M 在 CH_3CN 中) 和 2 当量二 - 叔丁基二乙基亚磷酰胺在干燥的 THF 中 (RT, 3 小时)。

[0082] f) 5 当量 H_2O_2 (30%) 直接加到步骤 e) 的反应混合物中 (0°C, 1 小时)。

[0083] 分离: 将反应混合物用 (在水中饱和的) 硫代硫酸钠淬灭, 并用乙酸乙酯萃取 (3×)。

[0084]



磷酸单- $\{(S)-2\text{-氨基-4-[4-(3-苄氧基-苯基硫烷基)-2-氯-苯基]-2-羟基甲基-丁基}\}$ 酯

磷酸单- $\{(R)-2\text{-氨基-4-[4-(3-苄氧基-苯基硫烷基)-2-氯-苯基]-2-羟基甲基-丁基}\}$ 酯

[0085] 式 II 和 IIa 化合物, 例如 2-氨基-4-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]-2-甲基丁-1-醇和 2-氨基-4-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]-2-乙基丁-1-醇可以根据例如 EP1548003A1 所述而制备。以高光学纯度制备这些式 II 和 IIa 化合物, 可以用如上述 Hinterding 等人 (2003); 和 Hinterding 等人, 四面体快报 (Tetra Lett), 第 43 卷, 第 45 期, 8095-8097 页 (2002) 中描述的方法进行。光学活性的结构式 II 和 IIa 化合物的磷酸酯衍生物, 例如磷酸单-2-氨基-4-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]-2-甲基丁基]酯和磷酸单-2-氨基-4-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]-2-乙基丁基]酯, 可以如以上 Hinterding 等人, (2003) 中所述以高纯度制备。

[0086] 式 I 和 II 化合物可以以游离形式或盐形式存在,或者作为前药、溶剂化物或水合物存在。

[0087] 式 I 和 II 化合物的可药用盐的实例包括:与无机酸形成的盐,如盐酸盐和氢溴酸盐;和与有机酸形成的盐,如醋酸盐、三氟乙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐和甲磺酸盐。

[0088] 当式 I 和 II 化合物在分子中有一个或多个不对称中心时,得到多种光学异构体。本发明包括对映异构体、外消旋物、非对映异构体及其混合物。此外,当式 I 和 II 化合物包括几何异构体时,本发明包括顺式-化合物、反式-化合物及其混合物。

[0089] 本发明提供了具有以受保护形式存在的羟基或氨基的化合物的形式;这些形式起前药的作用。前药为施用后经由一种或多种化学或生物化学转变而转化为活性药物形式的化合物。在生理条件下容易转化为所要求的化合物的本发明的化合物的形式为所要求的化合物的前药,且落在本发明的范围内。前药实例包括以下形式,其中羟基被酰化形成相对不稳定的酯、诸如乙酸酯,和以下形式,其中氨基被甘氨酸或 L-氨基酸诸如丝氨酸的羧酸基团酰化而形成特别容易被普通的代谢酶水解的酰胺键。

[0090] 给药方案

[0091] 如前所述,本发明提供了全新的给药方案,该给药方案适于改善或最小化可能和使用本发明化合物治疗有关的负性变时作用和/或心脏影响。

[0092] 心脏影响包括房室传导阻滞,包括一度房室传导阻滞(例如 PR 间隔大于 0.2 秒)和二度房室传导阻滞,例如一度房室传导阻滞。心脏影响包括心脏停搏,例如心脏停搏超过 2 秒。

[0093] 在本发明的各方面中,例如在治疗的整个初始阶段期间或在初始治疗剂量施用的那天,将药物以使得心率(例如平均或最低日心率(daily heartrate))的日降低(daily decrease)是可接受的或者在临床上不显著、或者使得患者的窦性心律保持正常的给药方案进行施用。例如,心率(例如平均或最低日心率)的日降低可以少于约 4bpm,例如少于约 3bpm 或低于约 2bpm。

[0094] 术语“正常的窦性心律”是指未进行治疗时的患者的窦性心律。对正常窦性心律的评估是在医生能力范围之内的。正常的窦性心律通常产生 60-100bpm 范围内的心率。

[0095] 根据本发明,“治疗的初始阶段”是指将本发明化合物以低于标准剂量的剂量施用的阶段。优选所述“治疗的初始阶段”始于第一次施用化合物。

[0096] 正如以上所定义的,标准日剂量(也称为标准每日剂量)是指施用于患者以治疗或预防所要治疗或预防的疾病的所述药物的所需每日维持剂量。优选地,标准日剂量相当于治疗剂量。

[0097] 治疗有效剂量(也称为治疗剂量)是指有效治疗所要治疗的疾病或病症(即,使个体中所要治疗或预防的疾病的体征或症状减少,或优选没有所述的体征和症状)所需的本发明化合物的剂量。

[0098] 治疗的初始阶段可多至 28 天例如多至 21 天或多至 16 天例如多至 14、12、10 天或 8 天。治疗的初始阶段还可多于 2 天例如多于 4、6、8、10 或 12 天。例如,治疗的初始阶段可以是例如 14 至 20 天,例如 16 至 18 天或 11 至 14 天,例如 12 或 13 天;或 8 至 10 天,例如 9 天或 8 天。或者,治疗的初始阶段的范围可以是 5 至 7 天,例如 6 天或 7 天。或者,治疗的初始阶段可以更短,例如在 2 至 4 天的范围,诸如 3 或 4 天。在一个方面,治疗的初始

阶段为差一天不到一周(6天)或者差一天不到两周(13天)。这能使得所述治疗剂量在施用初始剂量一周或两周后被施用,在医生在场施用初始剂量和最终治疗剂量的情况下,这使得患者能在同一天与医生会面。

[0099] 在本发明的一个方面,本发明的治疗方案可应用于治疗中的停药或治疗休息期后,在停药或所述治疗休息期期间治疗中断,例如由于疏忽,或例如由于降低化合物的任何免疫抑制作用以减少机会感染的作用或持续时间的需要。治疗休息期可多于例如4天,多于6、8、10、12或14天。

[0100] 在治疗 of 初始阶段期间,施用的首次剂量可以以比标准日剂量低约80至100-倍的剂量施用,例如比标准日剂量低约60至80-倍的剂量,例如比标准日剂量低约40至60-倍的剂量,例如比标准日剂量低约20至40-倍的剂量,例如比标准日剂量低约10至20-倍的剂量,例如比标准日剂量低约2至10-倍的剂量。例如,初始剂量可以以比标准日剂量低约3、4、5、6或7倍的剂量施用,例如以低于约4倍的剂量施用。

[0101] 然后将剂量增加、任选地逐步增加至治疗剂量。例如初始阶段可包括多至10个剂量的增加,例如多至8个剂量增加,例如多至6个剂量增加,例如多至5个剂量增加,多至4个剂量增加或多至3个剂量增加,直至达到标准日剂量。例如可以有1至10、例如1至8、例如2至8、例如3至6个剂量增加或2个或3个剂量增加。在本发明的一个实施方案中,在达到标准日剂量、例如治疗剂量之前只存在一个剂量增加。

[0102] 在增加剂量之前的、治疗的第一个10-18天(例如治疗的第一个12至16天)可以给予相同的剂量。在第一次剂量增加之后,在再次增加剂量之前的、治疗的接下来的10-18天(或更短的时间例如2-6天例如4天)可以给予相同的剂量。

[0103] 或者,在增加剂量之前的、治疗的第一个1-5天(例如治疗的第一个2至4天、例如前两天或前三天)可以给予相同的剂量。类似地,在第一次剂量增加之后,再次增加剂量之前的、治疗的接下来的1-5天(例如治疗的接下来的2至4天、例如接下来的两天或三天)可以给予相同的剂量。这也可应用于第三个和相继的剂量增加,直至达到标准日剂量。各步骤之间的剂量增加可以是恒定的或不同的(例如增加的)。

[0104] 或者,剂量可以以确定的增量比每日逐步增加至S1P受体调节剂或激动剂的标准日剂量。例如,每个相继的剂量可以是在1.0-2.0个前一日剂量的范围内,例如在1.2-1.8或1.4-1.6的范围内。

[0105] 在一个实施方案中,日剂量通过斐波纳契数列(Fibonacci series)来控制,即,某一天给药的剂量是前两天的剂量的总和。在该实施方案的一个方面,允许对该安排进行某些改变。例如,某一天给药的剂量可以是前两天剂量的总和 $\pm 40\%$,例如 $\pm 30\%$,例如 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 。

[0106] 治疗的病症

[0107] 本发明的给药方案可与本发明化合物在治疗或预防可用这些化合物治疗的病症中的用途(例如移植排斥或自身免疫性病症)联合使用。

[0108] 所述病症的实例包括移植排斥,诸如细胞、组织或器官的同种移植或异种移植物的急性或慢性排斥或者移植物功能延迟恢复(delayed graft function)、移植物抗宿主病。

[0109] 另外的实例包括例如多肌炎、狼疮性肾炎或银屑病、类风湿性关节炎、系统性红斑

狼疮、亚急性皮肤红斑狼疮 (SCLE)、桥本甲状腺炎 (hashimoto's thyroiditis)、多发性硬化、重症肌无力、I 型糖尿病或 II 型糖尿病和与其相关的障碍、脉管炎、恶性贫血、干燥综合征 (Sjogren syndrome)、眼色素层炎、银屑病、Graves 眼病 (Graves ophthalmopathy)、斑形脱发及其它、变态反应性疾病、例如变应性哮喘、变应性皮炎、过敏性鼻炎 / 结膜炎、变应性接触性皮炎、炎性疾病 (其任选具有潜在的异常反应)、例如炎症性肠病、局限性回肠炎或溃疡性结肠炎、内源性哮喘、炎性肺损伤、炎性肝损伤、炎性肾小球损伤、动脉粥样硬化、骨性关节炎、刺激性接触性皮炎、还有湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫 - 介导的障碍的皮肤表现、炎症性眼病、角结膜炎、心肌炎或肝炎、缺血 / 再灌注损伤、例如心肌梗死、中风、肠缺血、肾衰竭或出血性休克、外伤性休克、T 细胞淋巴瘤或 T 细胞白血病、传染病、例如中毒性休克 (例如超抗原诱导的中毒性休克)、败血症性休克、成人型呼吸窘迫综合征或病毒性感染、例如 AIDS、病毒性肝炎、慢性细菌感染或老年性痴呆。细胞、组织或实质器官移植物的实例包括例如胰岛、干细胞、骨髓、角膜组织、神经元组织、心脏、肺、心肺联合、肾、肝、肠、胰、气管或食管。对于以上应用,所需剂量当然将依据施用模式、具体的待治疗病症、所需效果而变化。

[0110] 此外,所述化合物可用于癌症化学疗法、特别是用于实体瘤的癌症化学疗法,例如乳腺癌,或者用作抗血管生成剂。

[0111] 本发明的给药方案尤其可用于治疗有心脏副作用风险的患者,例如有心力衰竭、心律失常风险的患者、有高度房室传导阻滞或病态窦房结综合征的患者、有晕厥发作史的患者,患有心悸的患者,或需要或服用 β 阻滞剂的患者,或需要或进行抗心律失常治疗的患者,诸如用 Ia 类抗心律失常药 (例如奎尼丁、普鲁卡因胺) 或 III 类抗心律失常药 (例如胺碘酮、索他洛尔) 进行治疗的患者。本发明的给药方案还尤其可用于治疗患有其它的、可能相关的病症例如头晕和 / 或疲劳的患者。

[0112] 在这些患者中,使用本发明的给药方案可将这些心脏副作用和其它病症的风险改善至例如临床不显著的水平或风险 / 获益比足够低的水平,所述风险 / 获益比足够低是指,使用本发明化合物采用依据本文所述的给药方案进行初始施用,对患者的病症进行治疗会被普通技术医生判断为对患者有益。

[0113] 剂量

[0114] 选择标准日剂量以提供药效与安全性之间的最佳平衡。依据本发明,化合物例如 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-丙-1,3-二醇 (化合物 A) 的标准日剂量例如治疗剂量优选在约 25 至约 0.1mg 的范围。

[0115] 在一个实施方案中,标准日剂量例如治疗剂量可以在约 0.8 - 3mg/日的范围,例如约 1.0 - 2.0mg/日,例如 1、1.2、1.4、1.5、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4 或 2.5mg/日、例如约 2mg/日。

[0116] 这些剂量可达成在降低绝对淋巴细胞计数方面有临床意义的作用,而同时避免或最小化可能的副作用,例如心脏安全性 (例如心率降低和 / 或 AV 阻滞不发生或较不显著)、肾安全性 (例如通过肝酶的渐进升高而测定) 或肺安全性。此外,这些剂量的应用还可提供足够的免疫抑制以治疗影响患者的病症,而基本上不增加机会性继发感染的风险。

[0117] 例如在健康个体的测试中,在健康个体每日一次施用化合物 A 达 14 天 (对于 2mg 剂量水平而言 28 天) 期间,从给药前血液淋巴细胞水平下降的最大百分比 (几何平均数,

95% 置信区间) 对于 0.3mg 而言为 39%, 对于 0.6mg 而言为 65%, 对于 1.2mg 而言为 74%, 对于 2mg 而言为 83%, 对于 3mg 而言为 77%。安慰剂组相应的下降为 29%, 这可通过正常的淋巴细胞水平变化性和终点的定义来解释。血液淋巴细胞水平通常在治疗停止后的两周内恢复至正常 ($1.0 \times 10^9/L$ 以上)。

[0118] 在涉及药盒的方面, 药盒可只包含药物的一种低剂量单元, 其剂量强度相应于 S1P 受体调节剂或激动剂的首剂量, 例如 0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg 或 0.6mg。可以形成药盒来以依据患者的治疗时间表的间隔提供剂量单元, 例如每周一次、每日一次、每日两次、每日三次或每日四次。

[0119] 在一个方面, 药盒中的剂量形式 (dosage form) 为日剂量形式。患者可服用低剂量药物的一个单元达特定的天数, 然后任选地在之后的数天每日服用两个或多个单元, 直至开始使用包含标准日剂量的 S1P 受体激动剂的药物单元进行治疗。这样的优势在于出治疗剂量之外, 只需要生产一个额外剂量。

[0120] 在备选的实施方案中, 药盒可包含具有一定范围的剂量强度的药物的若干低剂量单元, 使得可以每日向患者施用一个剂量单元, 但施用的 S1P 受体调节剂或激动剂的量可以逐步增加直至开始进行标准日剂量的治疗。例如, 药盒可包含 2、3 或 4 个不同的剂量形式, 例如 3 个不同的剂量形式。这样的优势在于在给药方案中提供了额外的灵活性。

[0121] 在一个方面, 药盒可包含包装 (包装产品), 例如含 1-5 个、例如 2-4 个、例如 3 个不同的剂量形式的包装。所述包装可包含多个单独的存储部分, 每个存储部分包含就治疗期内特定日而言的患者的日剂量。所述日剂量可由不同剂量形式中的一个或多个组成。在该实施方案的一个方面, 药盒包含泡罩包装, 所述泡罩包装含 2-4 个例如 3 个不同的剂量形式, 其中所述包装中的泡罩包含用于在初始治疗期内施用于患者的日剂量, 其中所述日剂量由不同剂量形式中的一个或多个组成。在该实施方案的一个方面, 所述包装例如泡罩包装可包含对应于治疗的初始阶段的若干天的若干泡罩。在另一个方面, 所述泡罩包装还可包含一个或多个含例如最终治疗剂量的泡罩, 例如使得包括低剂量和治疗剂量形式的总的治疗期持续至临床上方便的时间, 例如一周或两周。

[0122] 实施例 1

[0123] 在健康受试者经 28 天的时间测定 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-丙-1,3-二醇 (化合物 A, 或 KRP203) 对心率的影响, 并将其与安慰剂进行对比。

[0124] 在健康受试者研究化合物 A 的多个增加的剂量。对分为 5 个同期组群的 60 个受试者 (每组 12 个受试者) 每日一次给药 0.3mg、0.6mg、1.2mg 和 3mg 达 14 天, 且给药 2mg 达 28 天。在每个同期组群中, 受试者随机服用化合物 A (9 个受试者) 和安慰剂 (3 个受试者)。

[0125] 如在图 1 (部分 1 和部分 2) 所见, 给药后心率的下降随化合物 A 的剂量增加而增加。这种差别随试验进行而缩小。2mg 剂量水平与安慰剂治疗的受试者在第 28 天的心率相似。

[0126] 图 1 (部分 1 和部分 2) 显示所示试验日以每小时平均心率计的平均分布图, 其始于第 -1 天, 其中所有受试者均接受安慰剂, 并在第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 5 天和第 14 天持续进行。第 28 天的图比较了安慰剂和 2mg 剂量。

[0127] 实施例 2

[0128] 所述给药方案在减弱负性变时作用和 / 或提供其它的安全性益处 (例如减少超过 3 秒的心脏停搏的数量) 方面的功效可在标准动物或临床试验中证实, 例如依据下文所述的方法进行的试验。

[0129] 总数 56 人的健康男性志愿者加入了双盲的、平行的、安慰剂对照的、剂量调整、每日一次、多次口服给药的研究。53 位 (95%) 受试者完成了研究。

[0130] 向受试者施用增加剂量的 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基] 乙基-丙-1,3-二醇 (化合物 A), 开始为每日一次 0.3mg 或 0.5mg, 结束为每日一次 2mg 的最大治疗剂量, 如下表 1 所述。

[0131] 表 1

[0132]

研究期	磨合期	治疗期																				
天	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
剂量调整组#1(mg)	安慰剂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6	0.6	0.6	0.6	0.9	0.9	0.9	0.9	1.2	1.2	1.2	1.2	2	2	2	2	2
剂量调整组#2(mg)	安慰剂	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	1.2	1.2	1.2	1.2	2	2	2
固定剂量组(mg)	安慰剂	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
安慰剂	安慰剂	安慰剂, 每日一次																				

[0133] 每个受试者参加最长 21-天的筛选期、基线期 (-2 日)、磨合期 (-1 日)、21-天治疗期, 14-天随访期 (在第 35 日随访) 和第 42 日的研究完成评估。受试者被分配至四组之一 (#1 或 #2 剂量调整组、安慰剂组或固定剂量组), 并以双盲方式接受每日一次 (o. d.) 治疗。

[0134] 在筛选中满足所有资格标准的受试者在第 -2 日进入研究中心, 并留在中心直至最后一次给药后 24 小时 (第 22 天)。

[0135] 在第 -1 日 (磨合期), 所有的受试者服用安慰剂, 并进行包括 24 小时 Holter 监测在内的基线评估。

[0136] 所有的研究药物均在 8:00 至 8:30 施用, 其是在始于给药前 30 分钟的适度的早餐后立即进行的。在受试者之间尽可能接近地给药 (例如 15 分钟之内)。

[0137] 在第 22 日, 在完成预定程序和经研究员评价后, 受试者离开研究中心。在第 35 日受试者返回研究中心 (最后一次给药后两周) 进行随访, 在第 42 日进行结束研究 (End-of-study) 的诊视。

[0138] 受试者被分配至四个治疗组中的一个:

[0139] T#1 剂量调整组 (N=14)

[0140] T#2 剂量调整组 (N=14)

[0141] Plac: 安慰剂组 (N=14)

[0142] Fix: 固定剂量组 (N=14)

[0143] 评价和评估:

[0144] 在图 2 中显示 4 个组 (即 T#1、T#2、Fix 和 Plac) 从第 1 日至第 21 日中每日心动过缓发作的次数。图 2 显示了每日心动过缓发作的次数的盒式图。在第 1 天两个剂量调整方案的心动过缓发作均比固定剂量组的少。使用剂量调整方案所观测到的作用的强度和持续时间方面 T#2 显示比 T#1 更有利。然而, 在考察的任何一天中 T#1 和 T#2 在心动过缓事件的次数方面没有统计学差别。

[0145] 安全性和耐受性

[0146] 如预料的一样,基于活性成分(即化合物 A, S1P 激动剂)的作用机制,在所有的活性治疗组中绝对淋巴细胞计数(ALC)从基线至第 21 日减少。在考察访问的末尾,剂量调整组的 ALC 水平恢复至基线值附近。

[0147] 两个剂量调整方案均为安全的和耐受良好的。据报道没有 SAE(严重的不良事件)。在 AE(不良事件)方面观测到化合物 A 各剂量调整组和安慰剂组之间没有可分辨差异。

[0148] 统计方法

[0149] 通过重复泊松模型(repeated Poisson model)对主导变量(在主要目标中所定义的每日心动过缓发作的次数)建模,所述模型根据在基线心动过缓发作的次数、天、治疗和治疗-日交互作用。使用广义估计方程(Generalized Estimating Equations)评价所述模型的参数,包括每天每个治疗组的心动过缓发作的平均(和 95%CI)次数。

[0150] 研究主要目标由每个剂量调整方案中在每个‘剂量增加日’心动过缓发作的平均次数与固定剂量组在第 1 日心动过缓发作的平均次数之间的估计比率(estimated ratio)以及从该比率的 95%CI 进行评价,所述估计比率从以上的模型获得。

[0151] 从该模型得到感兴趣的其它的对比,例如用以比较每天的剂量调整方案与安慰剂。

[0152] 使用适合的模型还研究了就心动过缓的其它测定方面(包括每小时(每日)最低和平均心率与基线相比的变化)而言的治疗效果。

[0153] 图 3 显示了与基线相比每小时最低 HR(心率)的变化。

[0154] 与 2 个剂量调整方案相比固定给药方案中的 HR 在第 1 天和第 2 天有最大的下降,并且其在第 5 天被解决。在第 13 天后,与匹配的基线相比所有的受试者显示没有 HR 下降。

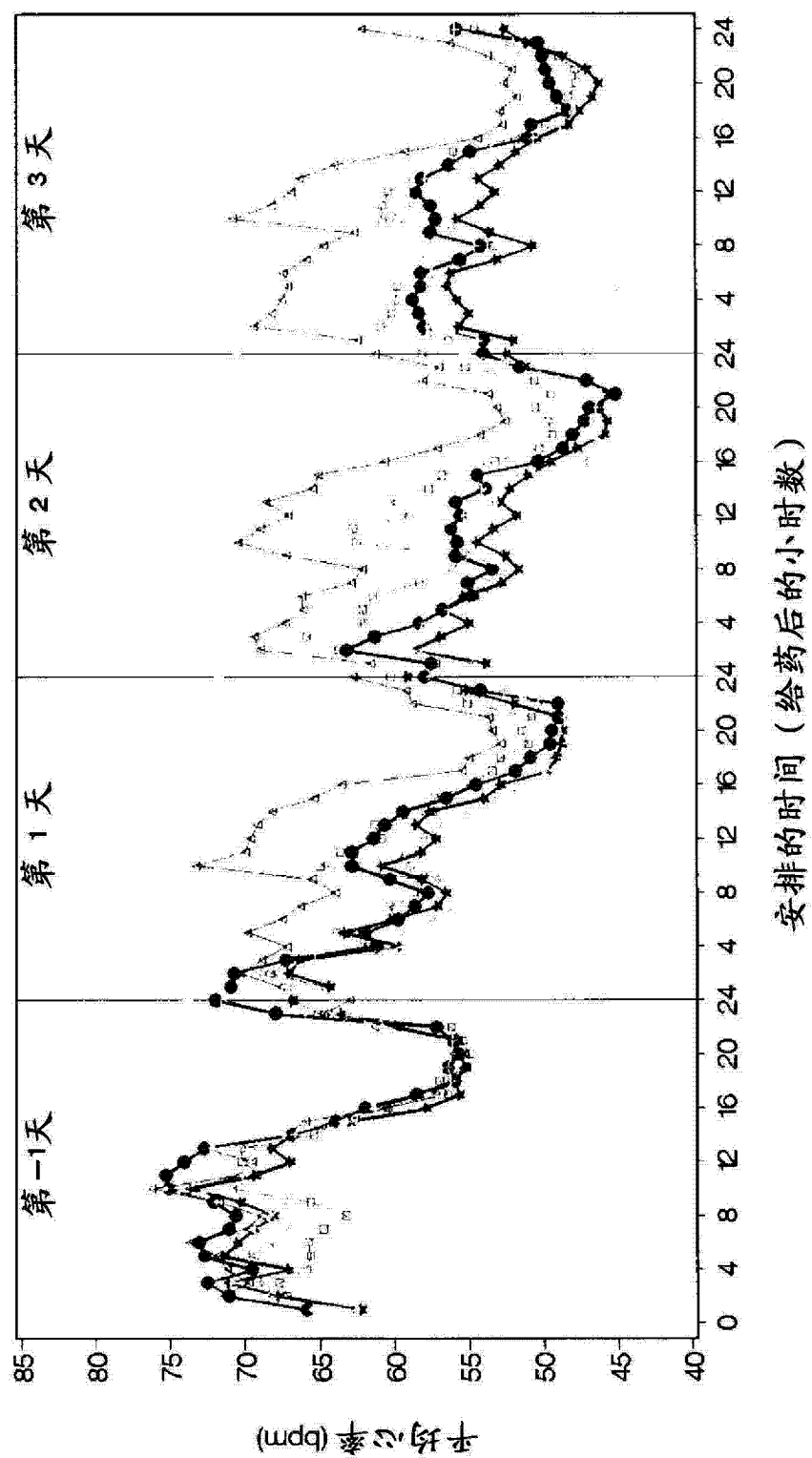


图1(部分1)

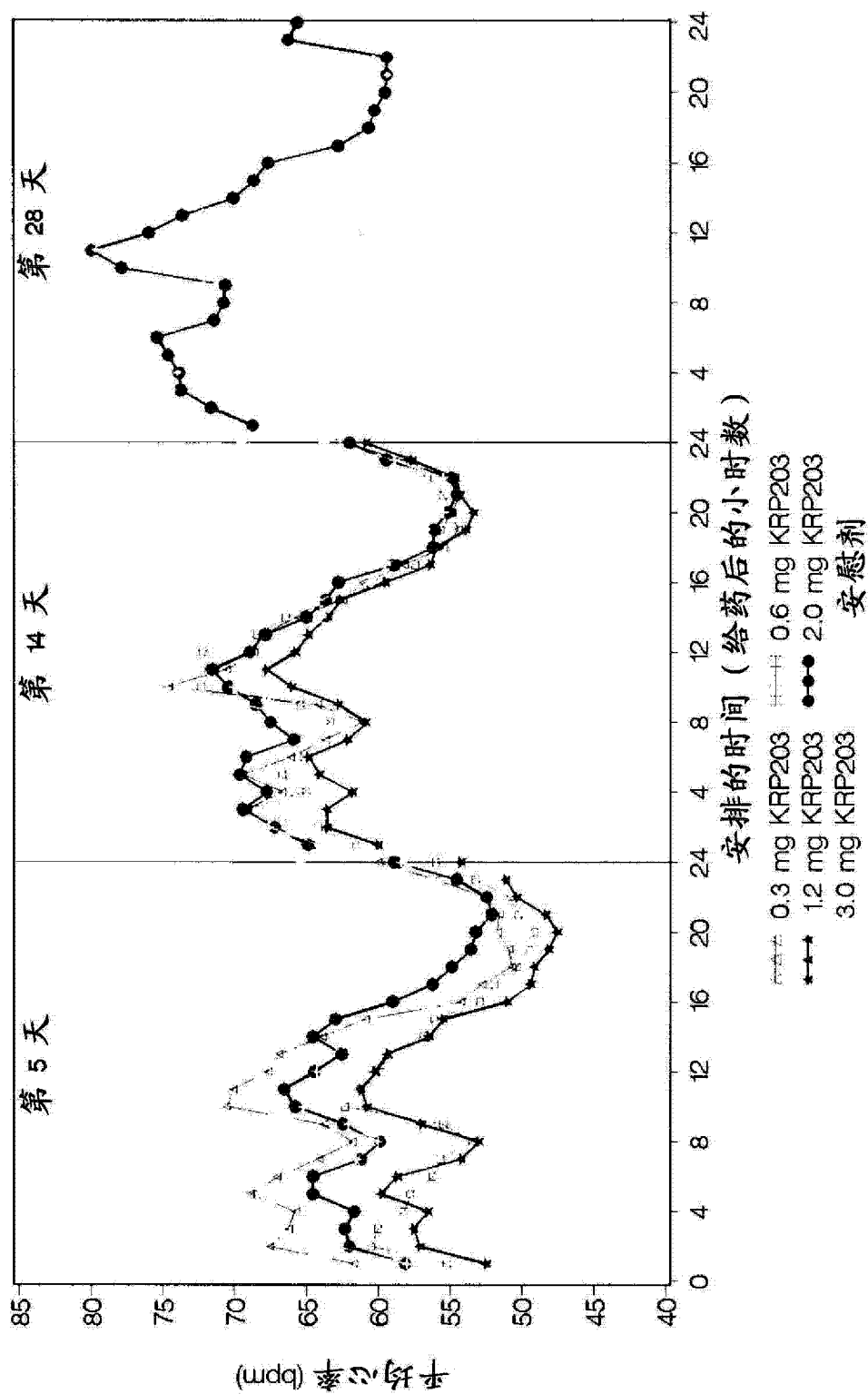


图 1 (部分 2)

盒范围为第 25 至第 75 百分位 (IQR)。须延伸至在 1.5 IQR 范围内的最小 / 最大值。
盒中的水平线表示中位值; 菱形符号表示平均值。圆圈是超出 1.5 IQR 的异常值。
(IQR= 四分位数间距)

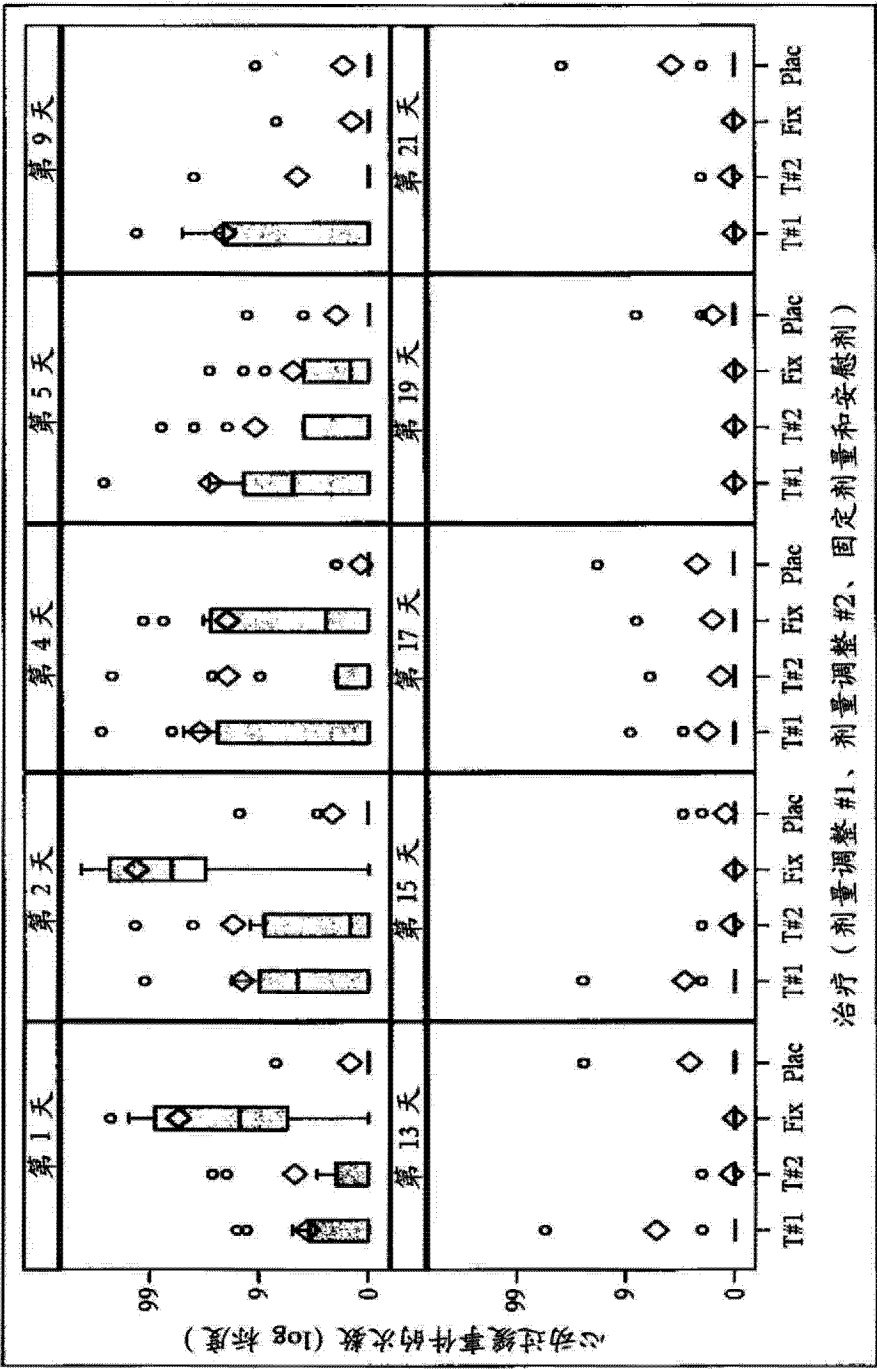


图 2

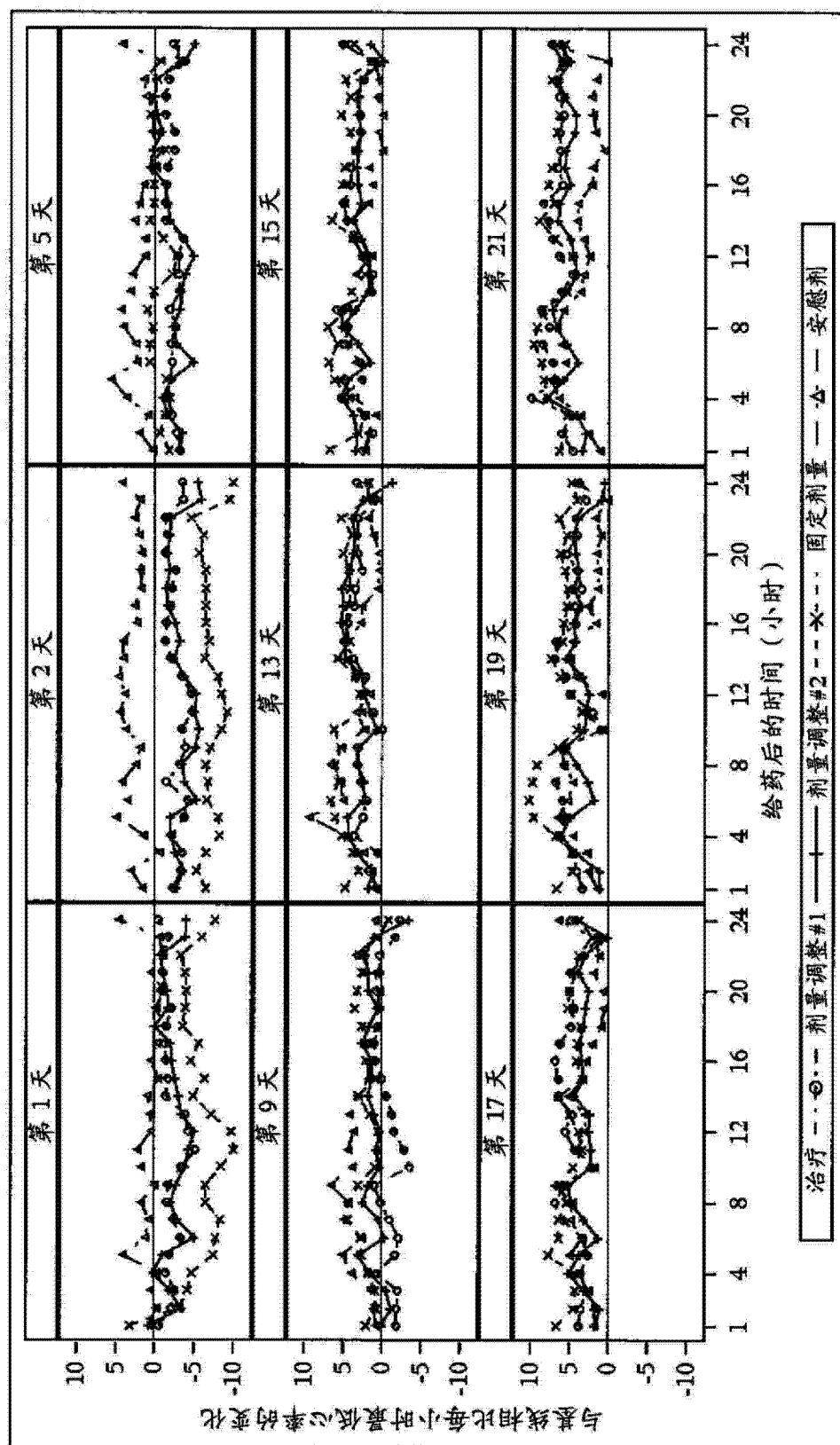


图 3