

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044252**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.08.07

(21) Номер заявки

201791543

(22) Дата подачи заявки

2016.01.06(51) Int. Cl. **A61K 31/473** (2006.01)**A61P 37/00** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С РЕЦЕПТОРОМ S1P1**(31) **62/100,362; 62/159,550**(32) **2015.01.06; 2015.05.11**(33) **US**(43) **2020.09.17**(86) **PCT/US2016/012289**(87) **WO 2016/112075 2016.07.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.**(US)**

(72) Изобретатель:

Гликлик Алан, Кам Мария Матильде**Санчес, Шейнехен Уилльям Р. (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)(56) **WO-A1-2011094008****WO-A1-2010011316**

DANIEL J. BUZARD ET AL.: "Discovery of APD334: Design of a Clinical Stage Functional Antagonist of the Sphingosine-1-phosphate-1 Receptor", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 5, no. 12, 11 December 2014 (2014-12-11), pages 1313-1317, XP055255692, United States, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml500389m, page 1314, column 1, lines 7-9; figures 3,4; table 3; compound 4 page 1316, column 2, paragraph 4

WO-A1-2009115954**WO-A1-2010072703****WO-A1-2010075239**

(57) Представлены способы лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, включающие назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, например, заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами, аутоиммунного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, анкилозирующего спондилита, билиарного цирроза печени, злокачественной опухоли, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, диабета I типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, повреждения при ишемии-реперфузии миокарда и акне.

B1**044252****044252****B1**

Область изобретения

Предоставлены способы, пригодные для лечения нарушений, связанных с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁ или S1P₁).

Рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P) 1-5 составляют семейство сопряженных с G-белками рецепторов с семью трансмембранными доменами. Эти рецепторы, обозначаемые как S1P₁-S1P₅ (ранее называемые рецептором гена дифференцировки эндотелия (EDG) 1, -5, -3, -6 и -8, соответственно; Chun et al., *Pharmacological Reviews*, 54:265-269, 2002)), активируются в результате связывания сфингозин-1-фосфатом, который образуется в результате катализируемого сфингозинкиназой фосфорилирования сфингозина. Рецепторы S1P₁, S1P₄ и S1P₅ активируют Gi, но не Gq, тогда как рецепторы S1P₂ и S1P₃ активируют как Gi, так и Gq. Рецептор S1P₃, но не рецептор S1P₁, реагирует на агонист повышением внутриклеточного кальция.

В виду растущего спроса на агонисты S1P₁, пригодные для лечения связанных с рецептором S1P₁ нарушений, соединение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусная кислота (соединение 1, APD334) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат выступило как важное новое соединение, см. патентную заявку PCT, серийный номер PCT/US2009/004265, полностью включенную, таким образом, посредством ссылки. Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат представляет собой экспериментальное лекарственное средство-кандидат, предназначенное для лечения связанных с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушений.

Существует необходимость в эффективном лечении индивидуумов, которые нуждаются в лечении соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность, а также обеспечивает связанные с ним преимущества.

Цитирование любой ссылки на всем протяжении настоящей заявки не следует истолковывать как допущение, что такая ссылка является известным уровнем техники для настоящего изобретения.

Сущность изобретения

Предоставлен способ лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, включающий назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлен способ лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, включающий назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно 2,0 мг соединения 1.

Также предоставлено использование (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено использование (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно 2,0 мг соединения 1.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно

2,0 мг соединения 1.

Также предоставлена упаковка для подбора дозы для обеспечения соблюдения пациентом схемы лечения с изменением дозы лекарственного препарата в течение определенного периода времени для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лекарственный препарат представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где упаковка содержит

первое количество суточных единичных доз фармацевтической композиции, содержащих одну или более доз соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где каждая доза приведена в количестве, эквивалентном приблизительно 1 мг или менее соединения 1, и

второе количество суточных единичных доз фармацевтической композиции, содержащих стандартную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, которая приведена в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлен набор, содержащий упаковку для подбора дозы, как описано в настоящем описании, и инструкции, информирующие о том, что лекарственный препарат следует вводить индивидуальному, нуждающемуся в лечении связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения.

Также предоставлен способ лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, включающий предоставление набора, как описано в настоящем описании, нуждающемуся в этом индивидууму.

Также предоставлен способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено использование (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват для применения в способе лечения воспалительного заболевания кишечника, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлен способ лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, включающий:

назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1,

где индивидуум неадекватно реагировал, утрачивал реакцию или страдал непереносимостью по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонисты TNF α и антагонистов интегрин.

Также предоставлено использование (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, где индивидуум неадекватно реагировал, утрачивал реакцию или страдал непереносимостью по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его

фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, где индивидуум неадекватно реагировал, утрачивал реакцию или страдал непереносимостью по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилаты, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонисты TNF α и антагонистов интегрина.

Также предоставлен способ лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, включающий назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натошак стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено использование (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натошак стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натошак стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Эти и другие аспекты изобретения, описываемые в настоящем описании, будут изложены более подробно по мере описания патента.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлено наблюдаемое число лимфоцитов (10^3 /мл) в популяции для оценки безопасности.

На фиг. 2 представлен observed нейтрофил counts (10^3 /мл) в популяции для оценки безопасности.

На фиг. 3 представлен частота сердечных сокращения ЭКГ (уд/мин) в виде изменения относительно исходного уровня во времени в популяции для оценки безопасности.

Подробное описание

Как используют в настоящем описании, следующие ниже слова и фразы, как правило, предназначены иметь значения, как указано ниже, кроме случаев, в которых из контекста, в котором их используют, следует иное.

Соединение 1. Как используют в настоящем описании, "соединение 1" означает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, включая ее кристаллические формы. В качестве неограничивающего примера, соединение 1 может быть предоставлена в безводной, несольватированной кристаллической форме, как описано в WO 2010/011316 (полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки). В качестве другого неограничивающего примера, L-аргининовая соль соединения 1 может быть предоставлена в безводной, несольватированной кристаллической форме, как описано в WO 2010/011316 и WO 2011/094008 (каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки). В качестве другого неограничивающего примера, кальциевая соль соединения 1 может быть предоставлена в кристаллической форме, как описано в WO 2010/011316 (полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки).

Введение. Как используют в настоящем описании, "введение" означает предоставление соединения или другой терапии, лекарственного средства или лечения. Например, практик в области здравоохранения может непосредственно предоставлять соединение индивидууму в форме образца или может непосредственно предоставлять соединение индивидууму посредством предоставления рецепта в устной или письменной форме на соединение. Кроме того, например, индивидуум может получать соединение сам без участия практика в области здравоохранения. Введение соединения может включать или может не включать то, что индивидуум фактически принимает внутрь соединение. В случае, когда индивидуум принимает внутрь соединение, организм трансформируется соединением некоторым образом.

Назначение. Как используют в настоящем описании, "назначение" означает предписание, предоставление разрешения или рекомендацию использовать лекарственное средство или другую терапию, лекарственный препарат или лечение. В некоторых вариантах осуществления практик в области здравоохранения может в устной форме советовать, рекомендовать или давать разрешение использовать соединения, режим дозирования или другое лечение индивидууму. В этом случае практик в области здравоохранения может предоставлять или может не предоставлять рецепт на соединение, режим дозирования

или лечение. Кроме того, практик в области здравоохранения может предоставлять или может не предоставлять рекомендуемое соединение или лечение. Например, практик в области здравоохранения может советовать индивидууму, где получать соединение, не предоставляя соединение. В некоторых вариантах осуществления практик в области здравоохранения может предоставлять рецепт на соединение, режим дозирования или лечение индивидууму. Например, практик в области здравоохранения может давать рецепт индивидууму в письменной или устной форме. Рецепт может быть написан на бумаге или на электронных носителях, таких как компьютерный файл, например, на ручном компьютерном устройстве. Например, практик в области здравоохранения может передавать лист бумаги или электронную среду с рецептом соединения, режимом дозирования или лечения. Кроме того, рецепт можно озвучивать (в устной форме), отправлять по факсу (в письменной форме) или предоставлять в электронном виде через интернет в аптеку или пункт выдачи лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления образец соединения или лечение можно предоставлять индивидууму. Как используют в настоящем описании, предоставление образца соединения представляет собой неявный рецепт на соединение. В различных системах здравоохранения во всем мире используют различные способы назначения и/или введения соединения или видов лечения, и эти способы подразумевают в изобретении.

Рецепт может содержать, например, имя индивидуума и/или идентифицирующую информацию, такую как дата рождения. Кроме того, например, рецепт может содержать название лекарственного препарата, дозировку лекарственного средства, дозу, частоту введения, путь введения, число или количество, которое следует выдавать, количество заправок, имя врача, подпись врача и т.п. Кроме того, например, рецепт может содержать номер DEA и/или государственный номер.

Медицинский работник может включать, например, врача, медицинскую сестру, медицинскую сестру высшей квалификации или другого родственного специалиста здравоохранения, который может предписывать или вводить соединения (лекарственные средства) для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения. Кроме того, медицинский работник может включать любого, кто может рекомендовать, предписывать, вводить или препятствовать индивидууму получать соединение или лекарственное средство, включая, например, поставщика страховых услуг.

Проводить профилактику, профилактический или профилактика. Как используют в настоящем описании, термин "проводить профилактику", "профилактический" или "профилактика", такой как профилактика связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения или частоты возникновения или начала проявления одного или более симптомов, связанных с конкретным нарушением, и не обязательно означает полное предотвращение нарушения. Например, термин "проводить профилактику", "профилактический" или "профилактика" означает проведение терапии на профилактической или превентивной основе индивидууму, у которого в конечном итоге может проявляться по меньшей мере один симптом заболевания или состояния, но у которого он еще не проявляется. Таких индивидуумов можно идентифицировать на основании факторов риска, которые, как известно, коррелируют с последующей частотой заболевания. Альтернативно, профилактическую терапию можно вводить без предварительной идентификации факторов риска, в качестве профилактической меры. Замедление начала проявления по меньшей мере одного симптома также можно расценивать как предупреждение или профилактику.

Лечить, лечащий или лечение. Как используют в настоящем описании термин "лечить", "лечащий" или "лечение" означает проведение терапии для индивидуума, у которого уже проявляется по меньшей мере один симптом заболевания или состояния, или у которого ранее проявлялся по меньшей мере один симптом заболевания или состояния. Например, "лечение" может включать облегчение, ослабление или улучшение симптомов заболевания или состояния, профилактику дополнительных симптомов, улучшение состояния первичных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, подавление развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, вызывание регрессии заболевания или состояния, ослабление состояния, вызываемого заболеванием или состоянием, или остановка симптомов заболевания или состояния. Например, термин "лечение" по отношению к нарушению означает уменьшение тяжести одного или более симптомов, связанных с конкретным нарушением. Таким образом, лечение нарушения необязательно означает уменьшение тяжести всех симптомов, связанных с нарушением и необязательно означает полное уменьшение тяжести одного или более симптомов, связанных с нарушением.

Переносить. Как используют в настоящем описании, считают, что индивидуум "переносит" дозу соединения, если введение такой дозы такому индивидууму не приводит к неприемлемому неблагоприятному явлению или к неприемлемому сочетанию неблагоприятных явлений. Специалисту в данной области понятно, что переносимость является субъективной мерой, и что то, что может являться переносимым для одного индивидуума, может являться непереносимым для другого индивидуума. Например, один индивидуум может являться неспособным переносить головную боль, тогда как второй индивидуум может находить головную боль переносимой, но он неспособен переносить рвоту, тогда как третий индивидуум приносит головную боль отдельно или рвоту отдельно, но индивидуум неспособен переносить сочетание головной боли и рвоты, даже если тяжесть каждой из них является меньше, чем тяжесть по отдельности.

Неблагоприятное явление. Как используют в настоящем описании, "неблагоприятное явление"

представляет собой нежелательное медицинское явление, которое является связанным с лечением соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом. В одном из вариантов осуществления неблагоприятное явление выбрано из лейкопении, запора, диареи, тошноты, боли в животе, нейтропении, рвоты, позвоночной боли и нарушение менструального цикла. В одном из вариантов осуществления неблагоприятное явление представляет собой блокаду сердца, например, атриовентрикулярную блокаду сердца первой степени. В одном из вариантов осуществления неблагоприятное явление представляет собой аномальный результат теста легочных функций, такой как FEV1 менее 80%, FVC. В одном из вариантов осуществления неблагоприятное явление представляет собой аномальный тест функции печени, такой как повышенный ALT и $AST < 2 \times ULN$. В одном из вариантов осуществления неблагоприятное явление представляет собой резкое снижение частоты сердечных сокращения.

Нуждающийся в лечении и нуждающийся в этом. Как используют в настоящем описании, "нуждающийся в лечении" и "нуждающийся в этом" в отношении лечения используют взаимозаменяемо для обозначения суждения, которое делает лицо, осуществляющее уход (например, врач, медицинская сестра, медицинская сестра высшей квалификации и т.д., в случае людей; ветеринарный врач в случае животных, включая не принадлежащее человеку млекопитающие), которое является необходимым для индивидуума или животного или которое принесет положительный результат при лечении. Это суждение делают на основании ряда факторов, которые входят в сферу компетенции лица, осуществляющего уход, но которое включает знание, что индивидуум или животное является больным, или заболит, в результате заболевания, состояния или нарушения, которое можно лечить соединениями по изобретению. Таким образом, соединения по изобретению можно использовать защитным или профилактическим образом; или соединения по изобретению можно использовать для облегчения, ингибирования или улучшения состояния заболевание, состояния или нарушения.

Индивидуум. Как используют в настоящем описании, "индивидуум" означает любое животное, включая млекопитающие, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свинью, крупный рогатый скот, овцу, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

Снижение раздражимости сердца. Как используют в настоящем описании, "снижение раздражимости сердца" означает отсутствие резкого снижения частоты сердечных сокращений после введения лекарственного средства.

Резкое снижение частоты сердечных сокращений. Как используют в настоящем описании, "резкое снижение частоты сердечных сокращений" означает снижение частоты сердечных сокращений от нормального синусового ритма, например, 10 или более ударов в минуту (уд/мин), такое как менее чем приблизительно 5 уд/мин, например, менее чем приблизительно 4 уд/мин или менее чем приблизительно 3 уд/мин, или менее чем 2 уд/мин, которое является максимальным в течение нескольких часов, например, 1-3 ч, после введения лекарственного средства, и в дальнейшем частота сердечных сокращения возвращается к значению до введения дозы.

Нормальный синусовый ритм. Как используют в настоящем описании, "нормальный синусовый ритм" означает синусовый ритм индивидуума, когда он не получает лечения. Оценка нормального синусового ритма входит в компетенцию врача. Нормальный синусовый ритм, как правило, как правило, вызывает частоту сердечных сокращения в диапазоне 60-100 уд/мин.

Доза. Как используют в настоящем описании, "доза" означает количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, которое вводят индивидууму для лечения или профилактики заболевание или нарушения в один конкретный момент времени.

Стандартная доза. Как используют в настоящем описании, "стандартная доза" означает дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, которую вводят индивидууму для лечения или профилактики заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления введение стандартной дозы приводит к целевому снижению в периферической крови количества лимфоцитов, например, снижению от исходного уровня по меньшей мере на 35%, такое как по меньшей мере на 40%, такое как по меньшей мере на 45%, такое как по меньшей мере на 50%, такое как по меньшей мере на 55%, такое как по меньшей мере на 60%, такое как по меньшей мере на 65%, такое как по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления введение стандартной дозы приводит к снижению исходного уровня приблизительно от 35% приблизительно до 70%, такому как приблизительно от 40% приблизительно до 65%, такому как приблизительно от 50% приблизительно до 65%. В некоторых вариантах осуществления введение стандартной дозы приводит к целевому количеству лимфоцитов в периферической крови, например, менее чем 1000 лимфоцитов в микролитре, такому как 400-800 лимфоцитов в микролитре. Целевая доза может изменяться в зависимости от природы и тяжести подлежащего лечению заболевания.

Одна или более доз. Как используют в настоящем описании, "одна или более доз", как используют во фразе "одна или более доз, каждая из которых является меньше, чем стандартная доза", означает одну или совокупность доз соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, которую вводят индивидууму во время первого периода времени, и каждая из которых является меньше, чем стандартная доза. В некоторых вариантах осуществления первый период включает совокупность подпериодов, где другую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или

гидрата вводят индивидууму в каждый из подпериодов. В некоторых вариантах осуществления введение одной или более доз во время первого периода оказывает влияние на число лимфоцитов в периферической крови. В некоторых вариантах осуществления введение одной или более доз во время первого периода не оказывает влияния на количество лимфоцитов в периферической крови.

Индивидуум в состоянии натошак. Как используют в настоящем описании, "индивидуум в состоянии натошак" означает индивидуума, который не принимал какую-либо еду, т.е. голодал по меньшей мере 6-8 ч, таким образом, как приблизительно 8 ч до введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и который не принимал не примате какую-либо еду и продолжает голодать в течение по меньшей мере 1 ч после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата. В определенных вариантах осуществления индивидуум может также воздерживаться от приема внутрь определенных непищевых веществ во время периода голодания. Например, в определенных вариантах осуществления индивидуум не принимает внутрь какие-либо добавки и/или лекарственные средства во время периода голодания. В определенных вариантах осуществления индивидуум не принимает внутрь какие-либо высококалорийные жидкости во время периода голодания. В определенных вариантах осуществления индивидуум не принимает внутрь какие-либо жидкости, отличные от воды во время периода голодания. В определенных вариантах осуществления индивидуум может принимать внутрь небольшие количества низкокалорийных напитков, таких как чай, кофе или разбавленные соки.

Клиническая шкала Мейо (MAYO) (MCS). Как используют в настоящем описании, "клиническая шкала Мейо" или "MCS" означает инструмент, разработанный для измерения активности заболевания язвенного колита, и состоит из 4 подшкал: частота стула, ректальное кровотечение, результаты гибкой проктосигмоидоскопии и общая оценка врача, где каждый компонент находится в диапазоне от 0 до 3 (0=нормальный, 1=легкий, 2=умеренный, 3=тяжелый). Общая оценка, таким образом, находится в диапазоне от 0 до 12, где самый высокий балл указывает на более тяжелое заболевание. 6-бальная шкала Мейо основана на PRO частоты стула и ректального кровотечения, собираемых каждые сутки с использованием электронных дневников пациентов, и исключает результаты эндоскопии и общей оценки врача. Общая оценка врача подтверждает результаты трех других критериев MCS, суточные записи в дневнике индивидуума о желудочно-кишечном дискомфорте и общем хорошем самочувствии, и других наблюдений, таких как физические показатели и индивидуальное состояние.

Активный язвенный колит от легкой до умеренной формы. Как используют в настоящем описании, "язвенный колит с активностью от легкой до умеренной" означает язвенный колит, характеризующийся по 4-компонентной MCS от 4 до 10.

Активный язвенный колит от умеренной до тяжелой формы. Как используют в настоящем описании, "язвенный колит с активностью от умеренной до тяжелой" означает язвенный колит, характеризующийся по 3-компонентной MCS от 4 до 9, включая эндоскопический подбалл ≥ 2 и балл ректального кровотечения ≥ 1 . В 3-компонентной MCS используют 3 из 4 компонентов полной MCS (результаты эндоскопического исследования, ректальное кровотечение и частота стула).

Клиническая ремиссия. Как используют в настоящем описании, "клиническая ремиссия" в отношении язвенного колита означает балл по 3-компонентной клинической шкале Мейо такой, как указано ниже: эндоскопии балл (с использованием гибкой проктосигмоидоскопии) 0 или 1, балл ректального кровотечения 0, и балл частоты стула 0 или 1 с понижением ≥ 1 пункта от исходного подбалла.

Клинический ответ. Как используют в настоящем описании, "клинический ответ" в отношении язвенного колита означает понижение по 3-компонентной клинической шкале Мейо ≥ 2 пункта и понижение $\geq 30\%$ от исходного уровня с сопровождающимся понижением подбалла ректального кровотечения ≥ 1 или абсолютного балла ректального кровотечения 0 или 1.

Эндоскопическое улучшение. Как используют в настоящем описании, "эндоскопическое улучшение" в отношении язвенного колита означает язвенный колит, характеризующийся по эндоскопическому подбаллу по шкале Мейо (с использованием результатов гибкой проктосигмоидоскопии) ≤ 1 пункта.

Эндоскопическая ремиссия. Как используют в настоящем описании, "эндоскопическая ремиссия" в отношении язвенного колита означает язвенный колит, характеризующийся результатами подбалла гибкой проктосигмоидоскопии клинической шкалы Мейо=0.

Улучшение ректального кровотечения. Как используют в настоящем описании, "улучшение ректальное кровотечение" в отношении язвенного колита означает изменение относительно исходного уровня < 0 .

Гистологическое заживление. Как используют в настоящем описании, "гистологическое заживление" в отношении язвенного колита означает балл $< 3,1$ по индексу Geboes.

Улучшение частоты стула. Как используют в настоящем описании, "улучшение частоты стула" в отношении язвенного колита означает изменение от исходного уровня < 0 .

5-аминосалицилаты. Как используют в настоящем описании, "5-аминосалицилаты" означают класс лекарственных средств, которые включают, например, CANASA® (месаламин), COLAZAL® (балсалазида динатрий), ASACOL® (месаламин), DELZICOL® (месаламин) и DIPENTUM® (олсалазин).

Иммуносупрессорные средства. Как используют в настоящем описании, "иммуносупрессорные средства" означают класс лекарственных средств, которые включают, например, AZASAN® (азатиоприн), IMURAN® (азатиоприн), GENGRAF® (циклоспорин), NEORAL® (циклоспорин) и SANDIMMUNE® (циклоспорин).

Глюкокортикостероиды. Как используют в настоящем описании, "глюкокортикостероиды" означают класс лекарственных средств, которые включают, например, UCERIS® (будезонид); DELTASONE® (преднизон), MEDROL® (метилпреднизолон) и гидрокортизон.

Антагонисты TNF α . Как используют в настоящем описании, "антагонисты TNF α " или "антагонисты фактора некроза опухоли α " означают класс лекарственных средств, которые включают, например, SIMPONI® (голимумаб), REMICADE® (инфликсимаб) и HUMIRA® (адалимумаб).

Антагонисты рецептора интегрина. Как используют в настоящем описании, "антагонисты рецептора интегрина" означают класс лекарственных средств, которые включают, например, ENTYVIO® (ведолизумаб).

Фармацевтическая композиция. Как используют в настоящем описании, "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент, такой как соединение 1; включая, но, не ограничиваясь ими, соли, сольваты и гидраты соединения 1, таким образом, композиция подлежит исследованию в отношении определенного, эффективного исхода у млекопитающего (например, без ограничения, человека).

Специалистам в данной области будут понятны и приняты во внимание способы, подходящие для определения, обладает ли активный ингредиент желаемым эффективным исходом в зависимости от потребности специалиста в данной области.

Агонист. Как используют в настоящем описании, "агонист" означает молекулу, которая взаимодействует и активирует сопряженный с G-белком рецептор, такой как рецептор S1P₁, который таким образом, может инициировать физиологический или фармакологический ответ, характерный для этого рецептора.

Например, агонист активирует внутриклеточный ответ при связывании с рецептором или повышает связывание GTP с мембраной. В определенных вариантах осуществления агонист по изобретению представляет собой агонист рецептора S1P₁, который способен облегчать длительную интернализацию рецептора S1P₁ (см., например, Matloubian et al., Nature, 427, 355, 2004).

Антагонист. Как используют в настоящем описании, "антагонист" означает молекулу, которая конкурентно связывается с рецептором, в том же сайте, что и агонист (например, эндогенный лиганд), но которая не активирует внутриклеточный ответ, инициируемый активной формой рецептора, и может, таким образом, ингибировать внутриклеточные ответы агонист или частичного агониста. Антагонист не уменьшает исходный внутриклеточный ответ при отсутствии агониста или частичного агониста.

Обратный агонист. Как используют в настоящем описании, "обратный агонист" означает молекулу, которая связывается с эндогенной формой рецептора или с конститутивно активированной формой рецептора, и которая ингибирует исходный внутриклеточный ответ, инициируемый активной формой рецептора, ниже нормального базового уровня активности, которую наблюдают в отсутствие агониста или частичного агониста, или снижает связывание GTP с мембраной. В некоторых вариантах осуществления исходный внутриклеточный ответ ингибируется в присутствии обратного агониста по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления исходный внутриклеточный ответ ингибируется в присутствии обратного агониста по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления исходный внутриклеточный ответ ингибируют в присутствии обратного агониста по меньшей мере на 75% по сравнению с исходным ответом в отсутствие обратного агониста.

Гидрат. Как используют в настоящем описании, "гидрат" означает соединение по изобретению или его соль, которая дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными силами межмолекулярного взаимодействия.

Популяция для оценки безопасности. Как используют в настоящем описании, "популяция для оценки безопасности" означает всех случайным образом отобранных индивидуумов, которые получали исследуемый лекарственный препарат. См., например, табл. 3 и 4 ниже.

Сольват. Как используют в настоящем описании, "сольват" означает соединение по изобретению или его соль, которая дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными силами межмолекулярного взаимодействия. Предпочтительные растворители являются летучими, нетоксичными и/или приемлемыми для введения людям в следовых количествах.

Соединения по изобретению могут необязательно существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, получаемые из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Характерные кислоты включают, но не ограничиваются ими, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этенсульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, соляную, изетионовую, молочную, малеиновую,

яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, шавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, *p*-толуолсульфоновую и т.п., такие как фармацевтически приемлемые соли, приведенные у Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977), полностью включенную в настоящее описание посредством ссылки.

Соли присоединения кислот можно получать в виде прямых продуктов синтеза соединений. Альтернативно, свободное основание можно растворять в подходящем растворителе, содержащем подходящую кислоту и соль, выделяемую выпариванием растворителя или иным образом разделяя соль и растворитель. Соединения по настоящему изобретению могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями способами, известными специалистам в данной области.

Следует понимать, что когда фразу "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты" или фразу "фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат" используют по отношению к соединению 1, она включает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты соединения 1, фармацевтически приемлемые соли соединения 1, а также фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединения 1. Также следует понимать, что когда фраза "фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты" или фраза "фармацевтически приемлемый сольват или гидрат" используют по отношению к соединению 1, которые представляют собой соли, она включает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей.

Специалистам в данной области очевидно, что лекарственные формы, описываемые в настоящем описании, могут содержать в качестве активного компонента соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или в виде сольвата или гидрата. Кроме того, различные гидраты и сольваты соединения 1 и их соли находят применение в качестве промежуточных соединений в производстве фармацевтических композиций. Характерные способы получения и идентификации подходящих гидратов и сольватов, кроме тех, что указаны в настоящем описании, хорошо известны специалистам в данной области; см., например, страницы 202-209 K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids", in: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Таким образом, один из аспектов настоящего изобретения относится к способам назначения и/или введения гидратов и сольватов соединения 1 и/или его фармацевтически приемлемых солей, которые можно выделять и характеризовать известными в данной области способами, такими как, термogravиметрический анализ (TGA), TGA-масс-спектроскопия, TGA-инфракрасная спектроскопия, рентгеновская порошковая дифракция (XRPD), титрование по Карлу Фишеру, рентгенодифракция высокого разрешения и т.п. Существует несколько коммерческих организаций, которые обеспечивают быстрые и эффективные услуги по идентификации сольватов и гидратов в рабочем порядке. Пример компаний, предлагающих такие услуги, включает Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) и Aptuit (Greenwich, CT).

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в настоящих соединениях, солях, сольватах и гидратах. Изотопы включают такие атомы, имеющие то же атомное число, но другие массовые числа. Один из аспектов настоящего изобретения включает каждую комбинацию одного или более атомов в настоящих соединениях, солях, сольватах и гидратах, которые заменяют атомом с тем же атомным числом, но отличным массовым числом. Один из таких примеров представляет собой замену атома, который является наиболее широко распространенным в природе изотопом, таким как ^1H или ^{12}C , встречающимся в одном из настоящих соединений, солей, сольватов и гидратов, другим атомом, который не является наиболее широко распространенным в природе изотопом, таким как ^2H или ^3H (замещающим ^1H) или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (замещающим ^{12}C). Когда произошла такая замена, ее общепринято обозначают как изотопно-меченую. Изотопное мечение настоящих соединений, солей, сольватов и гидратов можно проводить любым из ряда различных способов синтеза, известных специалистам в данной области, и специалистам в данной области понятны способы синтеза и доступные реагенты, необходимые для проведения такого изотипического мечения. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотоп фтора включает ^{18}F . Изотоп серы включает ^{35}S . Изотоп хлора включает ^{36}Cl . Изотопы брома включают ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотопы йода включают ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Другой аспект настоящего изобретения относится к композициям, таким как, композиции, получаемые во время синтеза, предварительного формулирования и т.п., и фармацевтические композиции, такие как, композиции, получаемые с целью использования у млекопитающего для лечения одного или более нарушений, описываемых в настоящем описании, содержащие одно или более представляющих интерес соединений, солей, сольватов и гидратов, где природное распределение изотопов в композиции нарушается. Другой аспект настоящего изобретения относится к композициям и фармацевтическим композициям, содержащим соединения, соли, сольваты и гидраты, как описано в настоящем описании, где соль является обогащенной по одному или более положений изотопом отличным от наиболее широко встречающегося в природе изотопа. Для измерения таких отклонений от нормального распределения и обогащений легкодоступными являются способы, такие как, масс-спектрометрия, и для изотопов, которые являются радиоизотопами, легкодоступными дополнительные способы, такие как, радиодетекторы, используемые применительно к ВЭЖХ или ГХ.

Соединения по настоящему изобретению можно преобразовывать в "пролекарства". Термин "пролекарства" означает соединения, которые модифицировали конкретными химическими группами, известными в данной области, и которые при введении индивидууму претерпевают биотрансформацию с образованием исходного соединения. Таким образом, пролекарства можно рассматривать как соединения по изобретению, содержащие одну или более специальных нетоксических защитных групп, используемых на временной основе для изменения или для устранения свойства соединения. В одном из общих аспектов подход "пролекарства" используют для облегчения перорального всасывания. Всесторонне обсуждение предоставлено в T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые, таким образом, полностью включены посредством ссылки.

Когда используют целое число в способе, описываемом в настоящем описании, перед целым числом можно вводить термин "приблизительно".

На всем протяжении настоящего описания, если из контекста не следует иное, слово "содержать" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий" понимают как подразумевающие включение указанного этапа или элемента, или целого числа, или группы этапов или элементов, или целых чисел, но не исключение любого другого этапа или элемента, или целого числа, или группы элементов или целых чисел.

На всем протяжении настоящего описания, если конкретно не указано иное, или из контекста не следует иное, ссылка на один этап, композицию химических соединений, группу этапов или группу композиций химических соединений следует понимать, как включающую один и совокупность (т.е. один или более) таких этапов, композиций химических соединений, групп этапов или групп композиций химических соединений.

Каждый вариант осуществления, описанный в настоящем описании, следует применять с необходимыми изменениями каждого и любого другого варианта осуществления, если конкретно не указано иное.

Специалистам в данной области понятно, что изобретение(я), описание в настоящем описании, допускает изменения и модификации, отличные от изменений и модификаций, о конкретно описанных. Следует понимать, что изобретение(я) включает все такие изменения и модификации. Изобретение(я) также включает все этапы, признаки, композиции и соединения, на которые ссылаются или которые указаны в этом описании отдельно или совокупно, и любую и все комбинации или любые два или более указанных этапов или признаков, если конкретно не указано иное.

Настоящее изобретение(я) не ограничены в объеме конкретными вариантами осуществления, описываемыми в настоящем описании, которые предназначены только для иллюстративных целей. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы явно входят в объем изобретения(й), как описано в настоящем описании.

Следует понимать, что определенные признаки изобретения(й), которые для ясности описаны в отношении отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в сочетании с одним вариантом осуществления. В противоположность этому, различные признаки изобретения(й), которые в целях краткости изложены описаны в отношении одного варианта осуществления, также можно предоставлять раздельно или в любой подходящей подкомбинации. Например, способ, в котором описывают назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, можно разделить на два способа; где один способ описывает назначение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, а другой способ описывает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. Кроме того, например, способ, в котором описывают назначение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата и отдельный способ по изобретению, в котором описывают введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата можно комбинировать в один способ, в котором описывают назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Предоставлен способ лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, включающий назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлен способ лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, включающий:

назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1,

где индивидуум неадекватно реагировал, утрачивал реакцию или не переносил по меньшей мере

одно средство, выбранное из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрина.

Также предоставлен способ лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, включающий назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натощак стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлен способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 до 2,5 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает назначение и/или введение индивидууму одной или более доз соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, каждая из которых является меньше стандартной дозы, в течение первого периода времени до назначения и/или введения индивидууму соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в стандартной дозе.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению количества лимфоцитов в индивидуума по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению количества лимфоцитов у индивидуума по меньшей мере на 45, 50, 55, 60 или 65%.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг неблагоприятных явлений во время введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и необязательно прерывание или прекращение введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг частоты сердечных сокращения во время введения, мониторинг функции легких во время введения или мониторинг функции печени во время введения.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг частоты сердечных сокращения во время введения.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг функции легких во время введения.

В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает мониторинг функции печени во время введения.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, такого как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к индукции клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, такого как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к поддержанию клинической ремиссии. В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к индукции и поддержанию клинической ремиссии.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к индукции клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к поддержанию клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к индукции и поддержанию клинического ответа.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к эндоскопическому улучшению, например, улучшенному внешнему виду при эндоскопическом осмотре слизистой оболочки.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к ремиссии без кортикостероидов.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к эндоскопической ремиссии.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение

приводит к улучшению состояния ректального кровотечения.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к гистологическому заживлению.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение приводит к улучшению частоты стула.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение дополнительно включает мониторинг уровня кальпротектина в кале.

В некоторых вариантах осуществления способа лечения воспалительного заболевания кишечника, например язвенного колита, так как язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой, лечение дополнительно включает мониторинг уровня с-реактивного белка (CRP).

В некоторых вариантах осуществления стандартная доза содержится в количестве, эквивалентном 1 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления стандартная доза содержится в количестве, эквивалентном 2 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления стандартную дозу вводят индивидууму на всем протяжении лечения.

В некоторых вариантах осуществления стандартную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата вводят индивидууму один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более доз представляет собой количество, достаточное для индукции снижения раздражимости сердца и вводят с частотой, которая поддерживает снижение раздражимости сердца до тех пор, пока не происходит дополнительное резкое снижение частоты сердечных сокращений.

В некоторых вариантах осуществления одна доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата является меньше, чем стандартная доза, ее предписывают и/или вводят в течение первого периода времени, т.е. эквивалентную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата предписывают и/или вводят каждые сутки первого периода времени.

В некоторых вариантах осуществления две или более дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, каждая из которых является меньше, чем стандартная доза, предписывают и/или вводят в течение первого периода времени.

В некоторых вариантах осуществления две дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, каждая из которых является меньше, чем стандартная доза, и где вторая доза является больше чем первая доза, предписывают и/или вводят в течение первого периода времени. В некоторых вариантах осуществления каждую из двух доз предписывают и/или вводят в течение одних или более суток. В некоторых вариантах осуществления две дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, каждая из которых является меньше, чем стандартная доза, и где вторая доза является меньше чем первая доза, предписывают и/или вводят в течение первого периода времени.

В некоторых вариантах осуществления три или более дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, каждая из которых является меньше, чем стандартная доза, предписывают и/или вводят в течение первого периода времени.

В некоторых вариантах осуществления увеличивают количество трех или более доз, таким образом, что первая доза является меньше чем вторая доза, которая в свою очередь является меньше чем третья доза и т.д.

В некоторых вариантах осуществления не увеличивают количество трех или более доз. Например, в некоторых вариантах осуществления три или более доз уменьшают или снижают количество, таким образом, что первая доза является больше второй дозы, которая в свою очередь является больше чем третья доза и т.д. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления первая доза является больше чем вторая доза, а вторая доза является также больше чем третья доза.

В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более доз является меньше приблизительно от 2 раз приблизительно до 8 раз чем стандартная доза, меньше приблизительно от 3 раз приблизительно до 7 раз чем стандартная доза, приблизительно в 4 раза меньше, чем стандартная доза, или приблизительно в 6 раз меньше, чем стандартная доза. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более доз является меньше приблизительно от 2 раз приблизительно до 8 раз чем стандартная доза. В некоторых вариантах осуществления одна из одной или более доз является приблизительно от 2 раз приблизительно до 8 раз меньше, чем стандартная доза. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна из одной или более доз является приблизительно от 2 раз приблизительно до 8 раз меньше, чем стандартная доза. В некоторых вариантах осуществления более чем одна из одной или более доз является приблизительно от 2 раз приблизительно до 8 раз меньше, чем стандартная доза.

В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более доз является приблизительно от

подпериод составляет 7 суток; соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят во время второго подпериода в количестве, эквивалентном 0,5 мг соединения 1; третий подпериод составляет 7 суток; и соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят во время третьего подпериода в количестве, эквивалентном 1 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват формулируют в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, выбран из:

- соединение 1;
- кальциевой соли соединения 1; и
- L-аргининовой соли соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой L-аргининовую соль соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват находится в безводной, несольватированной кристаллической форме L-аргининовой соли соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или находится в безводной, несольватированной кристаллической форме соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум неадекватно реагировал, утрачивал реакцию или не переносил по меньшей мере одно средство, выбранное из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин.

В некоторых вариантах осуществления у индивидуума выявляли в течение предшествующего периода продолжительностью 3 месяца неадекватную реакцию, утрату реакцию или непереносимость по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума выявляли в течение предшествующего периода продолжительностью 6 месяцев неадекватную реакцию, утрату реакцию или непереносимость по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума выявляли в течение предшествующего периода продолжительностью 9 месяцев неадекватную реакцию, утрату реакцию или непереносимость по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума выявляли в течение предшествующего периода продолжительностью 1 год неадекватную реакцию, утрату реакцию или непереносимость по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума выявляли в течение предшествующего периода продолжительностью 2 года неадекватную реакцию, утрату реакцию или непереносимость по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума выявляли в течение предшествующего периода продолжительностью 3 лет неадекватную реакцию, утрату реакцию или непереносимость по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума выявляли в течение предшествующего периода продолжительностью 4 лет неадекватную реакцию, утрату реакцию или непереносимость по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума выявляли в течение предшествующего периода продолжительностью 5 лет неадекватную реакцию, утрату реакцию или непереносимость по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрин.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу перорального соединения 5-ASA.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу пероральной кортикостероидной терапии. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой преднизон, например, преднизон в дозе ≤ 20 мг/сутки или эквивалентный стероид. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой будезонид, например, в дозе ≤ 9

мг/сутки или эквивалентный стероид.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу иммуносупрессирующего средства. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу азатиоприна. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу 6-меркаптопурина.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу пробиотика. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу Culturelle. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу *Saccharomyces boulardii*.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу противодиарейного средства. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу лоперамида. В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят терапевтическую дозу дифеноксилата с атропином.

Было показано, что агонисты рецептора S1P, обладающие активностью агониста в отношении рецептора S1P₁, быстро и обратимо индуцируют лимфопению (также обозначаемую как снижение числа лимфоцитов в периферической крови (PLL); Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). Это проявляется как клинически пригодная иммуносупрессия вследствие секвестрации Т- и В-клеток во вторичной лимфоидной ткани (лимфоузлах и пейеровых бляшках) и, таким образом, за исключением участков воспаления и трансплантатов органов (Rosen et al., *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003; Schwab et al., *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007). Полагают, что такая секвестрация лимфоцитов, например, в лимфоузлах является следствием сопутствующего вызываемого агонистом функционального антагонизма рецептора S1P₁ на Т-клетки (при котором способность S1P мобилизовать выход Т-клеток из лимфоузлов является пониженной) и устойчивого агонизма рецептора S1P₁ на эндотелий лимфоузлов (такой как барьерная функция, противостоящая трансмиграцию лимфоцитов, увеличивается) (Matloubian et al., *Nature*, 427:355-360, 2004; Baumruker et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007). Опубликовано, что одного агонизма рецептора S1P₁ достаточно для получения секвестрации лимфоцитов (Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004), и что это происходит без нарушения иммунных ответов на системную инфекцию (Brinkmann et al., *Transplantation*, 72:764-769, 2001; Brinkmann et al., *Transplant. Proc.*, 33:530-531, 2001).

Такой агонизм эндотелиальных рецепторов S1P₁ играет более выраженную роль в содействии поддержания целостности сосудов, что подтверждается работой с участием рецептора S1P₁ в целостности капилляров в коже и легком мышей (Sanna et al., *Nat. Chem. Biol.*, 2:434-441, 2006). Целостность сосудов может нарушаться в результате воспалительных процессов, например, как может происходить в результате сепсиса, обширной травмы и хирургической операции, таким образом, что приводит к острому повреждению легких или респираторному дистресс-синдрому (Johan Groeneveld, *Vascul. Pharmacol.*, 39:247-256, 2003).

Иллюстративный агонист рецептора S1P, обладающий агонистической активностью в отношении рецептора S1P₁, представляет собой FTY720 (финголимод), иммуносупрессирующее средство, которое прошло клинические испытания (Martini et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007) и недавно получило одобрение FDA для лечения индивидуумов с рецидивирующими формами рассеянного склероза (MS) для снижения частоты клинических обострений и для замедления накопления физической недееспособности. FTY720 действует как пролекарство, которое фосфорилируется *in vivo*; фосфорилированное производное представляет собой агонист рецепторов S1P₁, S1P₃, S1P₄ и S1P₅ (но не рецептора S1P₂) (Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108:308-319, 2005). Было показано, что FTY720 быстро и обратимо индуцирует лимфопению (Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). Это проявляется как клинически пригодная иммуносупрессия вследствие секвестрации Т- и В-клеток во вторичной лимфоидной ткани (лимфоузлах и пейеровых бляшках) и, таким образом, за исключением участков воспаления и трансплантатов органов (Rosen et al., *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003; Schwab et al., *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007).

В клинических испытаниях FTY720 вызвал неблагоприятное явление (например, временную бессимптомную брадикардию), которая может быть обусловлена его агонизмом рецептора S1P₃ (Budde et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13:1073-1083, 2002; Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004; Ogawa et al., *BBRC*, 361:621-628, 2007).

Опубликовано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью по меньшей мере на модели аутоиммунного миокардита на крысах и модели острого вирусного миокардита на мышцах (Kiyabayashi et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 35:410-416, 2000; Miyamoto et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37:1713-1718, 2001); моделях воспалительного заболевания кишечника ан мышцах, включая колиты (Mizushima et al., *Inflamm. Bowel Dis.*, 10:182-192, 2004; Deguchi et al., *Oncology Reports*, 16:699-703, 2006; Fujii et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 291:G267-G274, 2006; Daniel et al., *J. Immunol.*, 178:2458-2468, 2007); модели прогрессирующего мезангиального пролиферативного гломерулонефрита на крысах (Martini et al., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 292:F1761-F1770, 2007); модели астмы на мышцах, предполагают, что она обусловлена преимущественно рецептором S1P₁ на основании работы с использованием агониста рецептора S1P₁

SEW2871 (Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 116:2935-2944, 2006); модели воспаления дыхательных путей и индукции гиперреактивности бронхов на мышах (Sawicka et al., *J. Immunol.*, 171:6206-6214, 2003); модели атопического дерматита на мышах (Kohn et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 27:1392-1396, 2004); модели повреждения, вызываемого ишемией-реперфузией, на мышах (Kaudel et al., *Transplant. Proc.*, 39:499-502, 2007); модели системной красной волчанки на мышах (SLE) (Okazaki et al., *J. Rheumatol.*, 29:707-716, 2002; Herzinger et al., *Am. J. Clin. Dermatol.*, 8:329-336, 2007); моделях ревматоидного артрита на крысах (Matsuura et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, 22:323-331, 2000; Matsuura et al., *Inflamm. Res.*, 49:404-410, 2000); модели аутоиммунного увеита на крысах (Kurose et al., *Exp. Eye Res.*, 70:7-15, 2000); моделях диабета I типа на мышах (Fu et al., *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002; Maki et al., *Transplantation*, 74:1684-1686, 2002; Yang et al., *Clinical Immunology*, 107:30-35, 2003; Maki et al., *Transplantation*, 79:1051-1055, 2005); моделях атеросклероза на мышах (Nofar et al., *Circulation*, 115:501-508, 2007; Keul et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:607-613, 2007); модели воспалительной реакции головного мозга после травматического повреждения головного мозга (TBI) на крысах (Zhang et al., *J. Cell. Mol. Med.*, 11:307-314, 2007); и моделях трансплантационной ишемической болезни сердца и реакции "трансплантат против хозяина" (GVHD) на мышах (Hwang et al., *Circulation*, 100:1322-1329, 1999; Taylor et al., *Blood*, 110:3480-3488, 2007). Результаты *in vitro* позволяют предположить, что FTY720 может обладать терапевтической эффективностью в отношении связанных с β -амилоидом воспалительных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (Kaneider et al., *FASEB J.*, 18:309-311, 2004). Опубликовано, что KRP-203, S1P агонист рецептора, обладающий агонистической активностью on рецептор S1P1, обладает терапевтической эффективностью на модели аутоиммунного миокардита на крысах (Ogawa et al., *BBRC*, 361:621-628, 2007). С использованием агониста рецептора S1P₁ SEW2871, показано, что агонизм эндотелиальных рецепторов S1P₁ предотвращает провоспалительные взаимодействия моноцитов/эндотелия в сосудистой эндотелии при диабете I типа (Whetzel et al., *Circ. Res.*, 99:731-739, 2006) и защищают сосудистую систему от опосредованного TNF α взаимодействия моноциты/эндотелий (Bolick et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:976-981, 2005).

Кроме того, опубликовано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (EAE) у крыс и мышей, на модели рассеянного склероза человека (Brinkmann et al., *J. Biol. Chem.*, 277:21453-21457, 2002; Fujino et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305:70-77, 2003; Webb et al., *J. Neuroimmunol.*, 153:108-121, 2004; Rausch et al., *J. Magn. Reson. Imaging*, 20:16-24, 2004; Kataoka et al., *Cellular & Molecular Immunology*, 2:439-448, 2005; Brinkmann et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007; Baumruker et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007; Balatoni et al., *Brain Research Bulletin*, 74:307-316, 2007). Кроме того, было выявлено, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в отношении рассеянного склероза в клинических испытаниях. В клинических испытаниях II фазы рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза было выявлено, что FTY720 снижает число очагов, детектируемых магниторезонансной визуализацией (MRI), и активность клинического проявления заболевания у индивидуумов с рассеянным склерозом (Kappos et al., *N. Engl. J. Med.*, 355:1124-1140, 2006; Martini et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007; Zhang et al., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7:845-850, 2007; Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007). Клинические исследования III фазы FTY720 на индивидуумах с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом опубликованы (Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007; Baumruker et al., *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007; Dev et al., *Pharmacology and Therapeutics*, 117:77-93, 2008).

Также опубликовано, что FTY720 обладает противовирусной активностью. Конкретные данные были предоставлены в отношении модели вирус лимфатического хориоменингита (LCMV) на мышах, где мышей инфицировали штаммом Armstrong или клоном 13 штамма LCMV (Premenko-Lanier et al., *Nature*, 454, 894, 2008).

Было опубликовано, что FTY720 нарушает миграцию дендритных клеток, инфицированных *Francisella tularensis*, в медиастиальный лимфоузел, таким образом, уменьшая его бактериальную колонизацию. *Francisella tularensis* ассоциирована с туляремией, язвенно-железистой инфекцией, респираторной инфекцией и заболеванием брюшного тифа (E. Bar-Haim et al., *PLoS Pathogens*, 4(11): e1000211, published 21 November 2008; info:doi/10.1371/journal.ppat.1000211, 2008).

Также недавно было опубликовано, что кратковременная высокая доза FTY720 быстро уменьшает инфильтраты в глазах при экспериментальном аутоиммунном увеоретините. В случае введения на ранних стадиях воспаления глаз FTY720 быстро предотвращает повреждение сетчатки. Было опубликовано, что FTY720 не только предотвращает инфильтрацию органов-мишеней, а также уменьшает существующую инфильтрацию (Raveney et al., *Arch. Ophthalmol.*, 126 (10), 1390, 2008).

Опубликовано, что лечение FTY720 ослабляет индуцированный овариэктомией остеопороз у мышей путем снижения числа зрелых остеокластов, прикрепленных к поверхности костей. Данные подтверждают, что S1P регулировал миграционное поведение предшественников остеокластов, динамично регулируя минеральный гомеостаз (Ishii et al., *Nature*, advance online publication, 8 February 2009, doi:10.1038/nature07713).

Агонизм рецептора S1P₁ был связан с повышенной выживаемостью клеток-предшественники олигодендроцитов. Выживаемость клеток-предшественников олигодендроцитов является необходимым компонентом процесса ремиелинизации. Считают, что ремиелинизация участков поражения при рассеянном склерозе способствует восстановлению после клинических рецидивов (Miron et al., *Ann. Neurol.*, 63:61-71, 2008; Coelho et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 323:626-635, 2007; Dev et al., *Pharmacology and Therapeutics*, 117:77-93, 2008). Также было показано, что рецептор S1P₁ играет роль в индуцированном фактором роста тромбоцитов (PDGF) митогенезе клеток-предшественников олигодендроцитов (Jung et al., *Glia*, 55:1656-1667, 2007).

Также опубликовано, что агонизм рецептора S1P₁ опосредует миграцию нейрональных стволовых клеток в пораженные области центральной нервной системы (ЦНС), включая модель повреждения спинного мозга на крысах (Kimura et al., *Stem Cells*, 25:115-124, 2007).

Агонизм рецептора S1P₁ был вовлечен в ингибирование пролиферации кератиноцитов (Sauer et al., *J. Biol. Chem.*, 279:38471-38479, 2004), что согласуется с сообщениями о том, что S1P ингибирует пролиферацию кератиноцитов (Kim et al., *Cell Signal*, 16:89-95, 2004). Гиперпролиферация кератиноцитов на входе в волосяную фолликулу, которая может затем становиться заблокированной, и ассоциированное воспаление являются существенными патогенетическими факторами акне (Koreck et al., *Dermatology*, 206:96-105, 2003; Webster, *Cutis*, 76(2 Suppl):4-7, 2005).

Было опубликовано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью при ингибировании патологического ангиогенеза, такого как ангиогенез, который может происходить при развитии опухоли. Полагают, что ингибирование ангиогенеза FTY720 включает агонизм рецептора S1P₁ (Oo et al., *J. Biol. Chem.*, 282:9082-9089, 2007; Schmid et al., *J. Cell Biochem.*, 101:259-270, 2007). Опубликовано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в отношении ингибирования первичного и метастатического роста опухоли на модели меланомы на мышах (LaMontagne et al., *Cancer Res.*, 66:221-231, 2006). Было опубликовано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью на модели метастатической печеночно-клеточной карциномы на мышах (Lee et al., *Clin. Cancer Res.*, 11:84588466, 2005).

Было опубликовано, что пероральное введение FTY720 мышам эффективно блокировало опосредованную VEGF проницаемость сосудов, важный процесс, связанный с ангиогенезом, воспалением и патологическими состояниями, так как сепсис, гипоксия и рост солидной опухоли (T Sanchez et al., *J. Biol. Chem.*, 278(47), 47281-47290, 2003).

Циклоспорин А и FK506 (ингибиторы кальциневрина) представляют собой лекарственные средства, используемые для профилактики отторжения трансплантируемых органов. Хотя они являются эффективными в замедлении или подавлении отторжения трансплантата, известно, что классические иммуносупрессора, такие как циклоспорин А и FK506, вызывают тяжелые нежелательные побочные эффекты, включая нефротоксичность, нейротоксичность, β-клеточную токсичность и желудочно-кишечный дискомфорт. Существует неудовлетворенная потребность в области трансплантации органов иммуносупрессора без таких побочных эффектов, который является эффективным в качестве монотерапии или в комбинации с классическим иммуносупрессором для подавления миграции, например, реагирующих в аллоантигеном Т-клеток в трансплантированную ткань, таким образом, удлиняя срок выживаемости трансплантата.

Было показано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью при отторжении трансплантата как при монотерапии, так и при синергической комбинации с классическим иммуносупрессором, включая циклоспорин А, FK506 и RAD (ингибитор mTOR). Было показано, что, в отличие от классических иммуносупрессоров циклоспорина А, FK506 и RAD, FTY720 обладает эффективностью в отношении удлинения срока выживаемости трансплантата без индукции общей иммуносупрессии, и полагают, что это различие в действии лекарственного средства соответствует синергизму, наблюдаемому для комбинации (Brinkmann et al., *Transplant Proc*, 33:530-531, 2001; Brinkmann et al., *Transplantation*, 72:764-769, 2001).

Было опубликовано, что агонизм рецептора обладает терапевтической эффективностью в отношении удлинения срока выживаемости аллотрансплантата на моделях аллотрансплантата кожи на мышах и крысах (Lima et al., *Transplant Proc*, 36:1015-1017, 2004; Yan et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 16:3679-3683, 2006). Было опубликовано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в отношении удлинения срока выживаемости аллотрансплантата на модели аллотрансплантата сердца на крысах (Suzuki et al., *Transpl. Immunol.*, 4:252-255, 1996). Было опубликовано, что FTY720 действует синергически с циклоспорином А, удлиняя срок выживаемости аллотрансплантата кожи у крыс (Yanagawa et al., *J. Immunol.*, 160:5493-5499, 1998), действует синергически с циклоспорином А и с FK506, удлиняя срок выживаемости аллотрансплантата сердца у крыс, и действует синергически с циклоспорином А, удлиняя срок выживаемости аллотрансплантата почки у собак и срок выживаемости аллотрансплантата почки у обезьян (Chiba et al., *Cell Mol. Biol.*, 3:11-19, 2006). Было опубликовано, что KRP-203, агонист рецептора S1P обладает терапевтической эффективностью в отношении удлинения срока выживаемости аллотрансплантата на модели аллотрансплантата кожи на крысах и как монотерапии, так и синергической комбинации с циклоспорином А на модели аллотрансплантата сердца на крысах (Shimizu et al., *Circulation*, 111:222-229, 2005). Также было опубликовано, что KRP-203 обладает терапевтической эффективностью

в комбинации с микофенолатом мофетиллом (MMF; пролекарством, для которого активным метаболитом является микофеноловая кислота, ингибитор биосинтеза пуринов) в отношении удлинения срока выживаемости аллотрансплантата на модели аллотрансплантата почки на крысах и модели аллотрансплантата сердца на крысах (Suzuki et al., *J. Heart Lung Transplant*, 25:302-209, 2006; Fujishiro et al., *J. Heart Lung Transplant*, 25:825-833, 2006). Опубликовано, что агонист рецептора $S1P_1$, АУ954, в комбинации с субтерапевтической дозой RAD001 (сертикан/эверолимус, ингибитор mTOR) может удлинять срок выживаемости аллотрансплантата сердца крысы (Pan et al., *Chemistry & Biology*, 13:1227-1234, 2006). Было опубликовано, что на модели аллотрансплантата тонкого кишечника на крысах FTY720 действует синергически с циклоспорином А, удлиняя срок выживаемости аллотрансплантата тонкого кишечника (Sakagawa et al., *Transpl. Immunol.*, 13:161-168, 2004). Было опубликовано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью на модели островкового трансплантата на мышах (Fu et al., *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002; Liu et al., *Microsurgery*, 27:300-304, 2007) и в исследовании с использованием островковых клеток человека для подтверждения отсутствия неблагоприятного воздействия на функцию островковых клеток человека (Truong et al., *American Journal of Transplantation*, 7:2031-2038, 2007).

Было опубликовано, что FTY720 уменьшает ноцицептивное поведение на модели нейропатической боли при повреждении отдельного нерва, которое не зависит от синтеза простагландинов (O. Costu et al., *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 12 (3), 995-1004, 2008).

Было опубликовано, что FTY720 нарушает инициацию контактной гиперчувствительности (CHS) мышей. Адаптивный перенос иммунизированных клеток лимфоузла от мышей, обрабатываемых FTY720 во время фазы сенсibilизации, являлся практически неспособным индуцировать ответ CHS у реципиентов (D. Nakashima et al., *J. Investigative Dermatology* (128(12)), 2833-2841, 2008).

Опубликовано, что профилактическое пероральное введение FTY720 (1 мг/кг, три раза в неделю) полностью предотвращало развитие экспериментальной аутоиммунной тяжелой миастении (EAMG) у мышей C57BL/6 (T. Kohono et al., *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(4), 736-739, 2005).

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются агонистами рецептора $S1P_1$, обладающими селективностью в отношении рецептора $S1P_3$. С использованием комбинезонного химического подхода с мышами с отсутствием рецептора $S1P$, Sanna et al. описали, что устойчивую брадикардию индуцировали неселективными агонистами рецептора $S1P$ у мышей дикого типа, но она отсутствовала у мышей $S1P_3^{-/-}$, тогда как селективный агонист $S1P_1$ не вызывал брадикардию. Таким образом, подтверждают, что рецептор $S1P_3$, а не рецептор $S1P_1$, обуславливал брадикардию (Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004). Таким образом, агонист рецептора $S1P_1$ селективный в отношении по меньшей мере рецептора $S1P_3$ обладает преимуществом по сравнению с существующими в настоящее время видами терапии вследствие увеличенного терапевтического окна наряду с лучшей переносимостью при высоких дозах и, таким образом, улучшенной эффективностью в качестве терапии. Настоящее изобретение относится к соединению 1 (и его фармацевтически приемлемым солям, гидратам и сольватам), которое является агонистом рецептора $S1P_1$ и не вызывает или по существу не вызывает брадикардии у самцов крыс Sprague-Dawley® (см. WO 2010/011316, пример 9).

Исследование 1 фазы соединения 1 проводили с однократным дозированием 0,1 мг, 0,35 мг, 1 мг, 3 мг и 5 мг. Соединение 1 вводили в виде L-аргининовой соли. Более низкие дозы от 0,1 мг до 3 мг хорошо переносились индивидуумами только с незначительными неблагоприятными явлениями, о которых сообщали, наиболее распространенными среди которых являлись головная боль и контактный дерматит. Зависимое от дозы снижение частоты сердечных сокращения наблюдали для всех доз >0,35 мг, однако не сообщалось о неблагоприятных явлениях, связанных с брадикардией при дозах ниже, чем доза 5 мг. Ограничивающие дозу неблагоприятные явления наблюдали при дозе 5 мг, где 3 (50%) индивидуума испытывали 4 АЕ брадикардии с атриовентрикулярной (AV) блокадой первой или второй степени, что приводило к прекращению повышения дозы. Максимальная переносимая доза в исследовании составляла 3 мг. В исследовании не отмечали гибели или серьезных неблагоприятных явлений.

Не было других клинически значимых данных о небезопасности в отношении основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ, тестов функции легких, офтальмоскопии или клинических лабораторных тестов за исключением ожидаемых фармакологических эффектов на количество лимфоцитов в периферической крови. Дозирование при 3 и 5 мг индуцировало снижение чувствительности к дозе в абсолютном количестве В-клеток, Т-клеток, NK клеток периферической крови и всех подпопуляций Т-клеток, за исключением клеток ТЕМ. Общее количество лимфоцитов периферической крови (PBL) снижалось через 2-4 ч после дозирования, достигая самого низкого уровня в час 8, который сохранялся в течение 24 ч с восстановлением до исходного уровня в течение последующих 4 суток. Количества PBL снижались на ~40% и ~55% при уровнях дозирования 3 мг и 5 мг. Клетки ТЕМ не экспрессируют CCR7 и могут рециркулировать независимо от экспрессии рецептора $S1P$. Таким образом, эти результаты согласуются с ожидаемыми фармакодинамическими эффектами агонистов рецептора $S1P$ в доклинических исследованиях и у людей (Gergely et al., *Br J Pharmacol* 167(5):1035-1047, 2012; Brossard et al., *Br J Clin Pharmacol* 2013 Apr 18. doi:10.1111/bcp.12129. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23594176, и Kovarik et al., *J Clin Pharmacol* 44 (5):532-537, 2004.)

Агонисты рецептора $S1P_1$ являются пригодными для лечения или профилактики состояний, где це-

лесообразным является подавление иммунной системы или агонизм рецептора S1P₁, таких как заболевания и нарушения, опосредованный лимфоцитами, отторжение трансплантата, аутоиммунные заболевания и нарушения, воспалительные заболевания и нарушения, и состояния, в основе которых лежит дефект целостности сосудов, или которые относятся к такому ангиогенезу, который может являться патологическим.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются агонистами рецептора S1P₁, обладающими хорошими общими физическими свойствами и видами биологической активности и обладающими эффективностью, которая по существу является по меньшей мере активностью соединений предшествующего уровня техники с активностью в отношении рецептора S1P₁.

Агонисты рецептора S1P₁ являются пригодными для лечения или профилактики состояний, где целесообразным является подавление иммунной системы или агонизм рецептора S1P₁, таким как заболевания и нарушения, опосредованные лимфоцитами, отторжение трансплантата, аутоиммунные заболевания и нарушения, воспалительные заболевания и нарушения (например, острые и хронические воспалительные состояния), злокачественная опухоль, и состояний, в основе которых лежит дефект целостности сосудов, или который связаны с таким ангиогенезом, который может являться патологическим (например, как может происходить при воспалении, развитии опухоли и атеросклерозе). Такие состояния, где целесообразным является подавление иммунной системы или агонизм рецептора S1P₁, включают заболевания и нарушения, опосредованные лимфоцитами; состояния, в основе которых лежит дефект целостности сосудов; аутоиммунные заболевания и нарушения; воспалительные заболевания и нарушения (например, острые и хронические воспалительные состояния); острое или хроническое отторжение трансплантатов клеток; тканей или солидного органа; артрит, включая псориатический артрит и ревматоидный артрит; диабет, включая диабет I типа; демиелинизирующее заболевание, включая рассеянный склероз; повреждение при ишемии-реперфузии, включая повреждение при ишемии-реперфузии почки и сердца; воспалительное заболевание кожи, включая псориаз, atopический дерматит и акне; гиперпролиферативное заболевание кожи, включая акне; воспалительное заболевание кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит; системную красную волчанку; астму; увеит; миокардит; аллергию; атеросклероз; воспаление головного мозга, включая болезнь Альцгеймера, и воспалительную реакцию головного мозга после травматического повреждения головного мозга; анкилозирующий спондилит; заболевание центральной нервной системы, включая повреждение спинного мозга или церебральный инфаркт; патологический ангиогенез, включая такой, который может происходить при росте первичной и метастатической опухоли; ревматоидный артрит; диабетическую ретинопатию, атеросклероз; злокачественную опухоль; хроническое заболевание легких; острое повреждение легких; острый респираторный дистресс-синдром; сепсис и т.п. Кроме того, агонисты рецептора S1P₁ являются пригодными для лечения микробных инфекций и вирусных инфекций или заболеваний.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором сфингозин-1-фосфата подтипа 1 (S1P₁) нарушение выбрано из: заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами, аутоиммунного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, анкилозирующего спондилита, билиарного цирроза печени, злокачественной опухоли, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, диабета I типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, повреждения при ишемии-реперфузии миокарда и акне.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой заболевание или нарушение, опосредованное лимфоцитами.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение выбрано из микробной инфекции или заболевания и вирусной инфекции или заболевания.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой воспалительное заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой анкилозирующий спондилит.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой билиарный цирроз печени.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой злокачественную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой псориаз.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой псориатический артрит.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой болезнь Крона.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой отторжение трансплантата.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой рассеянный склероз.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой системную красную волчанку.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD).

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой язвенный колит. В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой язвенного колита с активностью от умеренной до тяжелой. В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой язвенный колит с умеренной активностью. В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой язвенный колит с тяжелой активностью. В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой язвенный колит с активностью от легкой до умеренной. В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой язвенный колит с легкой активностью.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой диабет I типа.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой гипертоническую нефропатию.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой гломерулосклероз.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой повреждение при ишемии-реперфузии миокарда.

В некоторых вариантах осуществления связанное с рецептором S1P₁ нарушение представляет собой акне.

Также предоставлено использование (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как описано в настоящем описании, в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как описано в настоящем описании, в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение индивидууму одной или более доз соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, каждая из которых является меньше стандартной дозы, в течение первого периода времени, а затем назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, где индивидуум неадекватно реагировал, утрачивал реакцию или страдал непереносимостью по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрина.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму одной или более доз, каждая из которых является меньше стандартной дозы, в течение первого периода времени, а затем назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, где индивидуум неадекватно реагировал, утрачивал реакцию или страдал непереносимостью по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносу-

прессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрина.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натошак стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натошак одной или более доз, каждая из которых является меньше стандартной дозы, в течение первого периода времени, а затем назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натошак стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как описано в настоящем описании, в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, выбранного из заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами, аутоиммунного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, анкилозирующего спондилита, билиарного цирроза печени, злокачественной опухоли, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, диабета I типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, повреждения при ишемии-реперфузии миокарда и акне, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, как описано в настоящем описании.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как описано в настоящем описании, в производстве лекарственного средства для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, выбранного из заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами, аутоиммунного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, анкилозирующего спондилита, билиарного цирроза печени, злокачественной опухоли, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжение трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, диабета I типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, повреждения при ишемии-реперфузии миокарда и акне, где лечение включает назначение и/или введение индивидууму соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, одной или более доз, каждая из которых является меньше стандартной дозы, в течение первого периода времени, а затем назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как описано в настоящем описании, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, как описано в настоящем описании.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как описано в настоящем описании, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами, где лечение включает назначение и/или введение индивидууму одной или более доз соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, каждая из которых является меньше стандартной дозы, в течение первого периода времени, а затем назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как описано в настоящем описании, в производстве лекарственного средства для лечения микробной инфекции или заболевания и вирусной инфекции или заболевания, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, как описано в настоящем описании.

Также предоставлено использование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гид-

количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, где индивидуум неадекватно реагировал, утрачивал реакцию или страдал непереносимостью по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрина.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму одной или более доз, каждая из которых является меньше стандартной дозы, в течение первого периода времени, а затем назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, где индивидуум неадекватно реагировал, утрачивал реакцию или страдал непереносимостью по меньшей мере одного средства, выбранного из пероральных 5-аминосалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессорных средств, антагонистов TNF α и антагонистов интегрина.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натошак стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натошак одной или более доз, каждая из которых является меньше стандартной дозы, в течение первого периода времени, а затем назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму в состоянии натошак стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 0,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат и сольват, как описано в настоящем описании, для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, выбранного из заболевания или нарушения опосредованного лимфоцитами, аутоиммунного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, анкилозирующего спондилита, билиарного цирроза печени, злокачественной опухоли, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, диабета I типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, повреждения при ишемии-реперфузии миокарда и акне, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, как описано в настоящем описании.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, как описано в настоящем описании, для применения в способе лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, выбранного из заболевания или нарушения, опосредованного лимфоцитами, аутоиммунного заболевания или нарушения, воспалительного заболевания или нарушения, анкилозирующего спондилита, билиарного цирроза печени, злокачественной опухоли, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, диабета I типа, гипертонической нефропатии, гломерулосклероза, повреждения при ишемии-реперфузии миокарда и акне, где лечение включает назначение и/или введение индивидууму одной или более доз соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли,

ски приемлемую соль, гидрат или сольват, как описано в настоящем описании, для применения в способе лечения акне, где лечение включает назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1, как описано в настоящем описании.

Также предоставлено соединение, которое представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, как описано в настоящем описании, для применения в способе лечения акне, где лечение включает назначение и/или введение индивидууму одной или более доз соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, каждая из которых является меньше стандартной дозы, в течение первого периода времени, а затем назначение и/или введение нуждающемуся в этом индивидууму стандартной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлены фармацевтические композиции, содержащие стандартную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и необязательно один или более фармацевтически приемлемых носители. Также предоставлены фармацевтические композиции, содержащие первичную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей. Носитель(и) должны являться "приемлемыми" в том смысле, что являются совместимыми с другими ингредиентами состава и не являются особенно вредными для его эксципиента.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в виде неочищенного или чистого химического соединения, например, в виде порошка в лекарственной форме в виде капсулы.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват формулируют в виде фармацевтической композиции, дополнительно содержащей один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции можно получать любым подходящим способом, как правило, однородным перемешиванием активного соединения(й) с жидкостями или мелкодисперсными твердыми носителями, или и тем и другим в необходимых соотношениях, а затем при необходимости формируя получаемую смесь в желаемой форме.

В таблетках и капсулах для перорального введения можно использовать общепринятые эксципиенты, такие как связывающие средства, наполнители, приемлемые средства для смачивания, смазочные средства для таблетирования и дезинтегранты. Жидкие препараты для перорального введения могут находиться в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. Альтернативно, пероральные препараты могут находиться в форме сухого порошка, который можно восстанавливать водой или другим подходящим жидким носителем перед использованием. К жидким препаратам можно добавлять дополнительные добавки, такие как суспендирующие средства или эмульгаторы, неводные носители (включая пищевые масла), консерванты и вкусовые ароматизирующие вещества, и красители. Парентеральные лекарственные формы можно получать растворением соединения по изобретению в подходящем жидком носителе и стерилизацией фильтрованием раствора перед заполнением и запечатыванием подходящего флакона или ампулы. Приведены только несколько примеров многих подходящих способов, хорошо известных в данной области получения лекарственных форм.

Соединения, описываемые в настоящем описании, можно формулировать в фармацевтические композиции с использованием техник, хорошо известных специалистам в данной области. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, наряду с носителями, указанными в настоящем описании, известны в данной области; например, см. Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.)

Фармацевтические составы включают составы, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая внутримышечной, подкожное и внутривенное) введения, или в форме, подходящей для введения посредством ингаляции, инсуффляции или посредством трансдермального пластыря. Трансдермальные пластыри распределяют лекарственное средство при контролируемой скорости, предоставляя лекарственное средство для всасывания эффективным образом при минимальном разрушении лекарственного средства. Как правило, трансдермальные пластыри включают непроницаемый защитный слой, одно чувствительное к давлению адгезивное средство и удаляемый защитный слой с высвобождающей подложкой. Специалисту в данной области будут понятны и очевидны техники, подходящие для производства желаемого эффективного трансдермального пластыря в зависимости от потребностей специалиста.

Соединения по изобретению совместно с общепринятыми адьювантом, носителем или разбавителем, таким образом, можно помещать в форме фармацевтических составов и их единиц дозирования, и в такой форме их можно применять в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные капсулы, или жидкости, такие как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, гели, или капсулы, заполненные ими, все для перорального применения; в форме суппозитория для ректального введения или в форме сте-

рильных инъектируемых растворов для парентерального (включая подкожное) использование. Такие фармацевтические композиции и их стандартные лекарственные формы могут содержать общепринятые ингредиенты в общепринятых соотношениях с дополнительными активными соединениями или компонентами или без них, и такие стандартные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента в соответствии с предполагаемым диапазоном суточного дозирования, который необходимо применять.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут находиться в форме, например, таблетки, капсулы, суспензия или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно получают в форме единицы дозирования, содержащей конкретное количество активного ингредиента. Примеры таких единиц дозирования представляют собой капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии с общепринятыми добавками, таким как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связывающими средствами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатины; с дезинтегрирующими средствами, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или карбоксиметилцеллюлоза натрия, и со смазочными средствами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент также можно вводить посредством инъекции в виде композиции, где, например, в качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя можно использовать физиологический раствор, декстрозу или воду.

Для получения фармацевтических композиций из соединений по настоящему изобретению подходящий фармацевтически приемлемый носитель может являться твердым, жидким или смесью того и другого. Препараты твердой формы включают порошки, таблетки, пилюли, облатки, капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, солюбилизаторы, смазочные средства, суспендирующие средства, связывающие средства, консерванты, дезинтегрирующие таблетки средства или инкапсулирующие вещества.

В порошках носитель представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, которое находится в смеси с мелкодисперсным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью, в подходящих соотношениях и уплотняют до желаемой формы и размера.

Порошки и таблетки могут содержать разное процентное содержание активного соединения. Характерное количество в порошке или таблетке может составлять от 0,5 приблизительно до 90 процентов активного соединения. Однако специалисту известно, когда необходимыми являются количества вне этого диапазоне. Подходящие носители для порошков и таблеток включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, легкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин "препарат" включает состав активного соединения с инкапсулирующим веществом в виде носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент с носителем или без него, окружен носителем, который, таким образом, является связанным с ним. Аналогично, включают облатки и таблетки-леденцы. В качестве твердых форм, подходящих для перорального введения можно использовать таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и таблетки-леденцы.

Для получения суппозиторий легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала плавят и однородно диспергируют в нем активный компонент (например, перемешиванием). Затем расплавленную гомогенную смесь переливают в формы подходящего размера, оставляют остывать и, таким образом, утверждают.

Составы, подходящие для вагинального введения, можно предоставлять в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пены или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые, как известно в данной области, являются подходящими.

Препараты жидкой формы включают растворы, суспензии и эмульсии, например, воду или растворы вода-пропиленгликоль. Например, парентеральные инъекционные жидкие препараты можно формулировать в виде растворов в водном растворе полиэтиленгликоля. Инъектируемые препараты, например, стерильные инъектируемые водные или масляные суспензии можно формулировать в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих средств или средства для смачивания и суспендирующих средств. Стерильный инъектируемый препарат также может представлять собой стерильный инъектируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, представляют собой воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла общепринято применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любое мягкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в получении инъекционных препаратов находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению можно формулировать для парентерального введения (например, посредством инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии) и можно предоставлять в стандартной лекарственной форме в ампулах, предварительно наполнен-

ных шприцах, инфузии небольшого объема или в контейнерах многократной дозы с добавляемым консервантом. Фармацевтические композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в форме порошка, получаемом выделением в асептических условиях стерильного твердого вещества или лиофилизацией из раствора для восстановления подходящим носителем, например, стерильной, апиrogenной водой перед использованием.

Водные составы, подходящие для перорального применения, можно получать растворением или суспендированием активного компонента в воде и добавлением подходящих красителей, вкусоароматических добавок, стабилизирующих средств и загустителей по желанию.

Водные суспензии, подходящие для перорального применения, можно получать диспергированием мелкодисперсного активного компонента в воде с вязким веществом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или другие хорошо известные суспендирующие средства.

Также включены препараты твердой форма, которые предназначены для преобразования непосредственно перед применением в препараты жидкой формы для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать в дополнение к активному компоненту, красители, вкусоароматические добавки, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, дисперсанты, загустители, солубилизаторы и т.п.

Для местного введения в эпидермис соединения по изобретению можно формулировать в виде мазей, кремов или лосьонов или в виде трансдермального пластыря.

Мази и кремы можно, например, формулировать с водной или масляной основой с добавлением подходящего загустителя и/или гелеобразующих средств. Лосьоны можно формулировать с водной или масляной основой, и в основном они также содержат один или более эмульгаторов, стабилизаторов, диспергирующих средств, суспендирующих средств, загустителей или красителей.

Составы, подходящие для местного введения в полости рта, включают таблетки-леденцы, содержащие активное средство в ароматизированной основе, как правило, сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза, и гуммиарабик; и ополаскиватели для полости рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии наносят непосредственно на полость носа общепринятыми способами, например, с использованием капельницы, пипетки или спрея. Составы можно предоставлять в лекарственных формах однократной дозы или многократных доз. В последнем случае капельницы или пипетки могут обеспечивать индивидууму введение подходящего, предопределенного объема раствора или суспензии. В случае спрея, это модно получать, например, посредством дозирующего распыляющего насоса спрея.

Введение в дыхательные пути также можно получать посредством аэрозольного состава, в котором активный ингредиент предоставляют в упаковке под давлением с подходящим пропеллентом. Если соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие их, вводят в виде аэрозолей (например, назальных аэрозолей посредством ингаляции), это можно проводить, например, с использованием спрея, распылителя, распылителя с насосом, устройства для ингаляции, дозирующего ингалятора или ингалятора для сухого порошка. Фармацевтические формы для введения соединений по настоящему изобретению в виде аэрозоля можно получать способами, хорошо известными специалистам в данной области. Растворы или дисперсии соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или производное в воде, смесях вода/спирт или подходящих физиологических растворах, например, можно применять с использованием общепринятых добавок (например, бензилового спирта или других подходящих консервантов), усилителей всасывания для увеличения биодоступности, солубилизаторов, дисперсантов и других, и при необходимости общепринятых пропеллентов (например, диоксида углерода, СFC, таких как, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортetraфторэтан и т.п.). Аэрозоль может подходящим способом также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства можно регулировать с помощью дозирующего клапана.

В составах, предназначенных для введения в дыхательные пути, включая интраназальные составы, соединения, как правило, имеют небольшой размер частиц, например, порядка 10 микрон или менее. Такой размер частиц можно получать средствами, известными в данной области, например, посредством микронизации. При желании можно применять составы, адаптированные для данного длительного высвобождения активного ингредиента.

Альтернативно активный ингредиент можно предоставлять в форме сухого порошка (например, смеси порошков соединения в подходящем порошковом основании, таком как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (PVP)). Подходящим способом порошок-носитель образует гель в полости носа. Порошковую композицию можно предоставлять в стандартной лекарственной форме (например, капсулах, картриджах) таких как желатин

или блистерные упаковки, из которых порошок можно вводить посредством ингалятора.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в стандартных лекарственных формах. В такой форме, препарат разделен на стандартные дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, где упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также, стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или таблетку-леденец, или она может представлять собой подходящее количество любой из этих упакованных форм.

В некоторых вариантах осуществления композиции представляют собой таблетки или капсулы для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления композиции представляют собой жидкости для внутривенного введения.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают способ получения фармацевтической композиции для "комбинированной терапии", включающей смешивание по меньшей мере одного соединения в соответствии с любыми вариантами осуществления соединения, описываемыми в настоящем описании, совместно по меньшей мере с одним, известным фармацевтическим средством, как описано в настоящем описании, и фармацевтически приемлемым носителем.

Следует отметить, что когда агонисты рецептора S1P₁ используют в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, они не предназначены для использования только у людей, а также и у других не принадлежащего человеку млекопитающих. Фактически, последние достижения в области охраны здоровья животных, устанавливают, какой фактор следует рассматривать для использования активных средств, таких как агонисты рецептора S1P₁, для лечения связанного с рецептором S1P₁ заболевания или нарушения у животных-компаньонов (например, кошек, собак и т.д.) и у домашнего скота (например, коров, куриц, рыб и т.д.). Специалисты в данной области легко понимают пригодность таких соединений в таких условиях.

Также предоставлена упаковка для подбора дозы для обеспечения соблюдения схемы лечения с изменением дозировки лекарственного препарата в течение периода времени для лечения связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения, где лекарственный препарат представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где упаковка содержит:

первое количество суточных единичных доз фармацевтической композиции, содержащей начальную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, находится в количестве, эквивалентном приблизительно до 1 мг или менее соединения 1, и

второе количество суточных единичных доз фармацевтической композиции, содержащей стандартную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, находится в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,5 приблизительно до 2,5 мг соединения 1.

Также предоставлена упаковка для подбора дозы для обеспечения соблюдения схемы лечения с изменением дозировки лекарственного препарата в течение периода времени для лечения воспалительного заболевания кишечника, где лекарственный препарат представляет собой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где упаковка содержит:

первое количество суточных единичных доз фармацевтической композиции, содержащей начальную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, находится в количестве, эквивалентном приблизительно до 0,5 мг или менее соединения 1, и

второе количество суточных единичных доз фармацевтической композиции, содержащей стандартную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, находится в количестве, эквивалентном приблизительно от 1,0 приблизительно до 2,0 мг соединения 1.

Также предоставлен набор, содержащий упаковку для подбора дозы, как описано в настоящем описании, и инструкции, указывающие, что лекарственный препарат следует вводить индивидууму, нуждающемуся в лечении связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁) нарушения.

Также предоставлен способ лечения нарушения, связанного с рецептором сфингозин-1-фосфата 1 подтипа (S1P₁), включающий предоставление набора, как описано в настоящем описании нуждающемуся в этом индивидууму.

Дополнительные варианты осуществления включают варианты осуществления, описанные в следующих ниже примерах, которые не следует истолковывать как ограничивающие каким-либо образом.

Примеры

Пример 1.

Составы, состоящие из твердых желатиновых капсул с немедленным высвобождением, содержащих L-аргининовую соль соединения 1, получали так, как представлено в табл. 1.

Таблица 1

	Состав				
	0,1 мг	0,35 мг	0,5 мг	1 мг	2 мг
L-аргининовая соль соединения 1 (мг/капсула)	0,14	0,48	0,69	1,38	2,76
Масса пустой капсулы (мг) *	38,0	61,0	61,0	61,0	61,0
Общая целевая масса капсулы (мг) **	38,14	61,48	61,69	62,38	63,76

* Приблизительная масса. На основании описания капсулы.

** Теоретическая общая масса, рассчитываемая объединением масс заполненной и пустой капсул вместе.

Составы плацебо, состоящие из твердых желатиновых капсул, содержащих микрокристаллическую целлюлозу, также получали так, как приведено в табл. 2.

Таблица 2

	Плацебо для 0,1 мг	Плацебо для 0,35 мг и 1 мг	Плацебо для 0,5 мг, 1 мг, и 2 мг
	Микрокристаллическая целлюлоза - Avicel PH102 (мг/капсула) *	0,0	0,0
Масса пустой капсулы (мг) **	38,0	61,0	61,0
Общая целевая масса капсулы (мг) (мг) ***	38,0	61,0	62,0

* Приблизительная масса $\pm 15\%$.

** Приблизительная масса. На основании описания капсулы.

*** Теоретическая общая масса, рассчитываемая объединением масс заполненной и пустой капсул вместе.

Пример 2.

Проводили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование последовательно нарастающих многократных доз для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики L-аргининовой соли соединения 1, вводимой здоровым взрослым индивидуумам. Это исследование планировали для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики L-аргининовой соли соединения 1.

В табл. 3 и 4 ниже предоставлено краткое описание демографических данных по группе лечения и более подробный анализ популяции для оценки безопасности.

Таблица 3

	Плацебо	0,7 мг	1,35 мг	2,0 мг	0,35 мг, 2,0 мг	0,5 мг, 3,0 мг
Количество индивидуумов после рандомизации	10	10	10	10	10	10
Количество (%) индивидуумов в популяции для оценки безопасности ^a	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)
Количество (%) индивидуумов, которые завершили исследование ^a	10 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (90,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)
Количество (%) индивидуумов, досрочно исключенных из исследования ^a	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Отзыв информированного согласия	0	0	1 (100,0%)	0	0	0

^a Количество индивидуумов в группе в каждом столбце используется в качестве знаменателя для процентных вычислений.

Таблица 4

Демографические данные	Плацебо (N=10)	0,7 мг (N=10)	1,35 мг (N=10)	2,0 мг (N=10)	0,35 мг, 2,0 мг (N=10)	0,5 мг, 3,0 мг (N=10)
Возраст (годы)						
N	10	10	10	10	10	10
Среднее значение (SD)	35,6 (7,4)	34,2 (8,8)	31,4 (9,0)	30,1 (7,0)	32,8 (6,0)	29,0 (7,2)

Медиана	36,0	35,0	29,5	26,5	33,5	27,0
Минимальный максимальный	- 21-45	18-44	19-45	21-44	22-41	20-41
CV	20,8%	25,6%	28,7%	23,2%	18,2%	24,7%
Возрастная группа						
18-24	1 (10,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)
25-34	3 (30,0%)	2 (20,0%)	5 (50,0%)	6 (60,0%)	5 (50,0%)	4 (40,0%)
35-45	6 (60,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	3 (30,0%)
Раса						
Белая	8 (80,0%)	7 (70,0%)	8 (80,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)
Черная или Афроамериканская	2 (20,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)
Азиатская	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Американский индеец или представитель коренного населения Аляски	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)
Этническая принадлежность						
Испанец или латиноамериканец	6 (60,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)
Не испанец или латиноамериканец	4 (40,0%)	7 (70,0%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	7 (70,0%)	5 (50,0%)
Пол						
Мужской	2 (20,0%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)	4 (40,0%)
Женский	8 (80,0%)	5 (50,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	5 (50,0%)	6 (60,0%)
Масса (кг)						
N	10	10	10	10	10	10
Среднее значение (SD)	75,7 (8,7)	79,6 (14,2)	73,9 (12,9)	74,4 (17,3)	78,2 (12,1)	79,1 (9,4)
Медиана	76,3	82,7	73,2	73,1	76,2	79,8
Минимальная максимальная	- 64,3- 88,7	54,5- 97,8	54,7- 95,3	51,6- 98,1	62,4- 96,9	67,0- 98,4
CV	11,5%	17,9%	17,5%	23,2%	15,5%	11,9%
Рост (см)						
N	10	10	10	10	10	10
Среднее значение (SD)	160,6 (10,6)	166,0 (8,4)	165,4 (9,0)	166,0 (12,2)	169,2 (9,0)	169,0 (6,4)
Медиана	161,0	165,3	162,0	165,8	168,3	168,5
Минимальный максимальный	- 145,0- 180,5	156,0- 179,0	157,0- 183,0	150,0- 186,5	156,0- 185,0	154,5- 176,5
CV	6,6%	5,0%	5,5%	7,3%	5,3%	3,8%
BMI (кг/м ²)						
N	10	10	10	10	10	10
Среднее значение (SD)	29,5 (3,8)	28,9 (4,5)	26,9 (3,1)	27,0 (5,8)	27,2 (2,1)	27,7 (2,2)
Медиана	29,9	29,8	27,3	26,0	27,4	27,9
Минимальный максимальный	- 23,8- 34,1	21,5- 33,8	21,8- 30,8	19,1- 40,1	24,1- 30,5	23,5- 31,6
CV	12,7%	15,6%	11,4%	21,6%	7,7%	8,0%

В когорте 1 дозировали 0,7 мг (путем введения двух составов 0,35 мг) в течение 21 суток. В когорте 2 дозировали 1,35 мг (путем введения состава 0,35 мг и состава 1 мг) в течение 21 суток. В когорте 3 дозировали 2,0 мг в течение 21 суток. В когорте 4 дозировали 0,35 мг в течение 7 суток, а затем 2,0 мг в течение 14 суток. В когорте 5 дозировали 0,5 в течение 7 суток, а затем 3,0 мг (путем введения состава 1 мг и состава 2 мг) в течение 14 суток.

Проводили следующие ниже оценки безопасности: медицинские осмотры с офтальмоскопией, клинические лабораторные тесты (биохимический анализ сыворотки, анализ свертывания крови и анализ мочи), показатели жизненно важных функций, непрерывное дистанционное измерение (ЭКГ в 12 отведениях), ЭКГ для обеспечения безопасности, тестирование функции легких (PFT), электрофорез сывороточных белков (SPEP) и иммуноэлектрофорез сыворотки (IEP), и доклад о неблагоприятных явлениях.

L-аргининовая соль соединения 1 являлась переносимой на всех уровнях дозирования. Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные явления включали контактный дерматит и лейкопению, с последующим запором, диареей, тошнотой и болью в животе. Наблюдаемый контактный дерматит соответствует тому, что, как правило, наблюдают при использовании липкой ленты для проводников ЭКГ, используемых в исследовании, и не встречался чаще в группе лечения. Большая часть неблагоприятных явлений являлась легкой. Не наблюдали других клинически значимых проблем безопасности в отношении показателей жизненно важных функций, ЭКГ, PFT, офтальмоскопии или клинических лабораторных тестов. Ни один из индивидуумов не прекратил досрочно исследование вследствие неблагоприятного явления. Во время исследования не происходи SAE или гибель.

Не выявляли блокаду сердца второй степени. У трех индивидуумов развивалась новая (не присутствующая до дозирования) атриовентрикулярная блокада 1 степени: 1 индивидуум в группе плацебо, 1 индивидуум в группе 2 мг и 1 индивидуум в группе 0,5, 3 мг. Один индивидуум (доза 1,35 мг) имел умеренно аномальные воспроизводимые (NCS) результаты теста функции легких (FEV1 ниже 80%, FVC) после дозирования.

Два индивидуумы имели умеренно аномальный незначимые клинически тесты функции печени после лечения (повышенные аланинаминотрансферазу (ALT) и аспаратаминотрансферазу (AST) <2× выше границы норма (ULN)): 1 индивидуум в группе 2 мг и 1 индивидуум в группе повышения дозы от 0,5 до 3 мг.

При осмотре не выявляли клинически значимого изменения относительно исходного уровня в результатах офтальмоскопии. На фиг. 1 представлено наблюдаемое количество лимфоцитов ($10^3/\text{мл}$) в популяции для оценки безопасности. На фиг. 2 представлено наблюдаемое количество нейтрофилов ($10^3/\text{мл}$) в популяции для оценки безопасности. В табл. 5 приведено краткое описание процента изменения от исходного уровня на сутки 21 лимфоцитов ($10^3/\text{мл}$): популяция для оценки безопасности.

Таблица 5

Параметр	Исходный уровень	На лечении	Процент изменения от исходного уровня			
			Среднее значение (SE)	Медиана	Мин, макс	
Лечение	N	Среднее значение (SD)	Среднее значение (SD)	Среднее значение (SE)	Медиана	Мин, макс
Плацебо	10	1,81 (0,44)	1,86 (0,31)	5,08 (4,24)	7,67	от -17,39 до 23,08
0,7 мг	10	1,82 (0,46)	1,06 (0,28)	-41,03 (3,19)	-40,37	от -55,56 до -23,08
1,35 мг	9	2,03 (0,83)	0,89 (0,32)	-53,43 (4,74)	-51,85	от -68,75 до -30,77
2,0 мг	10	2,05 (0,61)	0,62 (0,18)	-68,81 (2,60)	-69,44	от -80,00 до -55,56
0,35, 2,0 мг	10	1,93 (0,45)	0,62 (0,18)	-67,34 (2,13)	-67,54	от -77,27 до -57,14
0,5, 3,0 мг	10	1,90 (0,60)	0,62 (0,25)	-66,16 (3,40)	-65,02	от -85,19 до -53,85
Примечание: Исходный уровень представлял собой последнее измерение до первой дозы.						

В табл. 6 приведено краткое описание изменения от исходного уровня минимального значения после дозирования (от суток 1 до суток 28) частоты сердечных сокращения (BPM): популяция для оценки безопасности. См. также фиг. 3.

Таблица 6

Параметр		Исходный уровень	На лечении	Change from Исходный уровень		
Лечение	N	Среднее значение (SD)	Среднее значение (SD)	Среднее значение (SE)	Медиана	Мин, Max
Минимальное значение после дозирования (от суток 1 до суток 28) частоты сердечных сокращения (BPM)						
Плацебо	10	61,20 (9,73)	56,50 (5,99)	-4,70 (2,17)	-2,00	от -17,00 до 4,00
0,7 мг	10	59,70 (3,89)	54,20 (4,05)	-5,50 (0,95)	-5,00	от -12,00 до -1,00
1,35 мг	10	60,60 (6,62)	54,40 (4,09)	-6,20 (1,91)	-5,00	от -18,00 до 3,00
2,0 мг	10	59,30 (4,72)	51,00 (4,78)	-8,30 (1,40)	-7,50	от -16,00 до -3,00
0,35, 2,0 мг	10	62,60 (12,14)	52,00 (4,74)	-10,60 (3,51)	-7,00	от -35,00 до 3,00
0,5, 3,0 мг	10	61,10 (3,93)	53,80 (4,73)	-7,30 (1,33)	-6,50	от -14,00 до -2,00
Примечание: Исходный уровень определяли как минимум значений перед дозированием.						

В табл. 7 приведено краткое описание изменений от исходного уровня минимального значения для периода после дозирования (от суток 1 до суток 28) систолического ВР (мм рт.ст.): популяция для оценки безопасности.

Таблица 7

Параметр		Исходный уровень	На лечении	Изменение от исходного уровня		
Лечение	N	Среднее значение (SD)	Среднее значение (SD)	Среднее значение (SE)	Медиана	Мин, макс
Минимальное значение для периода после дозирования (от суток 1 до суток 28) систолического ВР (мм рт.ст.)						
Плацебо	10	104,90 (4,84)	95,40 (6,19)	-9,50 (1,75)	-8,00	от -23,00 до -3,00
0,7 мг	10	105,80 (8,24)	96,10 (7,72)	-9,70 (1,57)	-9,50	от -16,00 до -1,00
1,35 мг	10	109,00 (10,62)	100,10 (8,99)	-8,90 (2,79)	-8,00	от -22,00 до 3,00
2,0 мг	10	100,60 (8,18)	90,80 (8,73)	-9,80 (1,50)	-9,00	от -18,00 до -4,00
0,35, 2,0 мг	10	107,30 (8,60)	94,30 (12,50)	-13,00 (3,03)	-13,00	от -28,00 до 0,00
0,5, 3,0 мг	10	101,00 (12,00)	93,20 (8,66)	-7,80 (2,36)	-5,00	от -18,00 до 5,00
Примечание: Исходный уровень определяли как минимальные значения до дозирования.						

В табл. 8 приведено краткое описание изменений от исходного уровня минимального значения для периода после дозирования (от суток 1 до суток 28) диастолического ВР (мм рт.ст.): популяция для оценки безопасности.

Таблица 8

Параметр	N	Исходный уровень	На лечении	Изменение от исходного уровня		
		Среднее значение (SD)	Среднее значение (SD)	Среднее значение (SE)	Медиана	Мин, макс
Минимальное значение для периода после дозирования (от суток 1 до суток 28) диастолического ВР (мм рт.ст.)						
Плацебо	10	58,50 (4,97)	52,20 (4,71)	-6,30 (1,44)	-5,50	от -13,00 до 1,00
0,7 мг	10	62,10 (8,84)	56,00 (8,31)	-6,10 (1,92)	-6,00	от -16,00 до 2,00
1,35 мг	10	58,90 (7,96)	53,70 (4,03)	-5,20 (1,93)	-7,50	-11,00 до 6,00
2,0 мг	10	56,50 (5,62)	45,30 (7,42)	-11,20 (1,88)	-9,00	от -21,00 до -4,00
0,35, 2,0 мг	10	58,70 (6,48)	50,80 (5,65)	-7,90 (2,00)	-6,00	от -19,00 до -1,00
0,5, 3,0 мг	10	56,50 (6,77)	50,20 (4,21)	-6,30 (1,89)	-7,00	от -13,00 до 3,00
Примечание: Исходный уровень определяли как минимальное значение до дозирования						

В табл. 9 приведено краткое описание изменений от исходного уровня максимального значения для периода после дозирования (от суток 1 до суток 23) QTc (MS): популяция для оценки безопасности.

Таблица 9

Параметр	N	Исходный уровень	На лечении	Изменение от исходного уровня		
		Среднее значение (SD)	Среднее значение (SD)	Среднее значение (SE)	Медиана	Мин, макс
Максимальное значение для периода после дозирования (от суток 1 до суток 23) QTc (MS)						
Плацебо	10	416,70 (10,40)	416,10 (14,79)	-0,60 (3,39)	-2,50	от -11,00 до 24,00
0,7 мг	10	414,80 (15,90)	418,40 (16,56)	3,60 (2,20)	3,50	от -8,00 до 16,00
1,35 мг	10	415,40 (14,65)	423,60 (16,14)	8,20 (3,10)	6,00	от -5,00 до 25,00
2,0 мг	10	417,20 (6,51)	421,20 (10,61)	4,00 (2,53)	4,50	от -8,00 до 13,00
0,35, 2,0 мг	10	411,20 (19,10)	411,10 (19,88)	-0,10 (3,24)	0,50	от -19,00 до 17,00
0,5, 3,0 мг	10	419,50 (15,34)	425,10 (13,90)	5,60 (2,18)	5,00	от -5,00 до 15,00
Примечание: Исходный уровень определяли как максимальные значения до дозирования.						

В заключении, клиническое испытание демонстрировало дозозависимый эффект на снижение лимфоцитов с максимальным эффектом при дозе 2 мг. L-аргининовая соль соединения 1 являлась хорошо переносимой для всех тестируемых доз.

Другие использования раскрытых способов станут понятны специалистам в данной области на основании в числе прочего обзора этого патентного документа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения язвенного колита, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно 2,0 мг соединения 1.

2. Способ по п.1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 2,0 мг соединения 1.

3. Способ по п.1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят индивидууму один раз в день.

4. Способ по п.1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят перорально.

5. Способ по п.1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват составляют в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения.

6. Способ по п.1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват выбран из:

соединения 1;

кальциевой соли соединения 1 и

L-аргининовой соли соединения 1.

7. Способ по п.1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой L-аргининовую соль соединения 1.

8. Способ по п.1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват находится в безводной несольватированной кристаллической форме L-аргининовой соли соединения 1.

9. Способ по п.1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват находится в безводной несольватированной кристаллической форме соединения 1.

10. Способ лечения болезни Крона, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно 2,0 мг соединения 1.

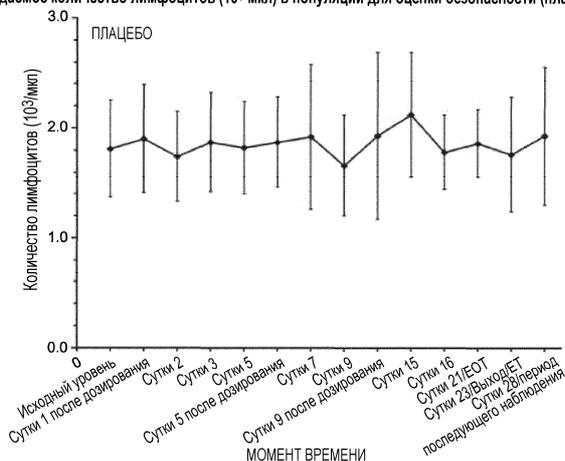
11. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в количестве, эквивалентном приблизительно 2,0 мг соединения 1.

12. Способ по п.1, где язвенный колит представляет собой активный язвенный колит от умеренной до тяжелой степени.

13. Способ по п.1, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом индивидууму (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата один раз в день в количестве, эквивалентном приблизительно 2,0 мг соединения 1.

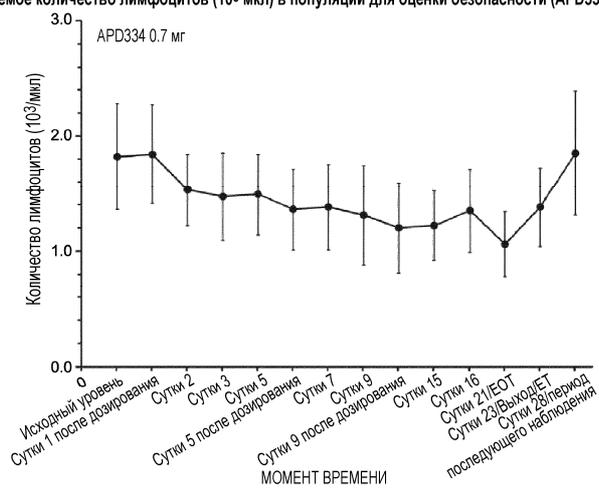
14. Способ по п.1, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эквивалентном приблизительно 2,0 мг соединения 1.

Наблюдаемое количество лимфоцитов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (плацебо)



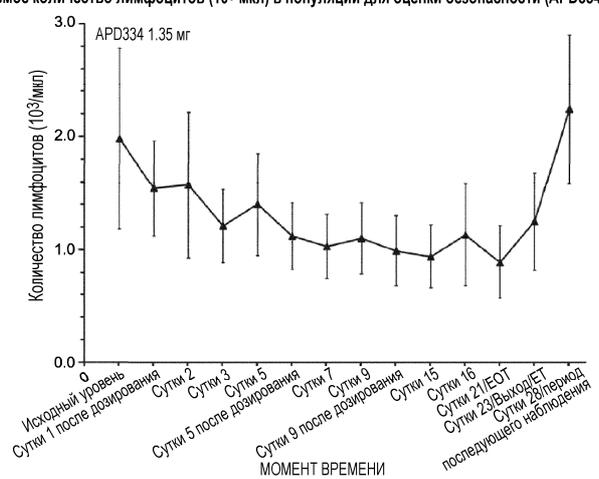
Фиг. 1А

Наблюдаемое количество лимфоцитов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 0.7 мг)



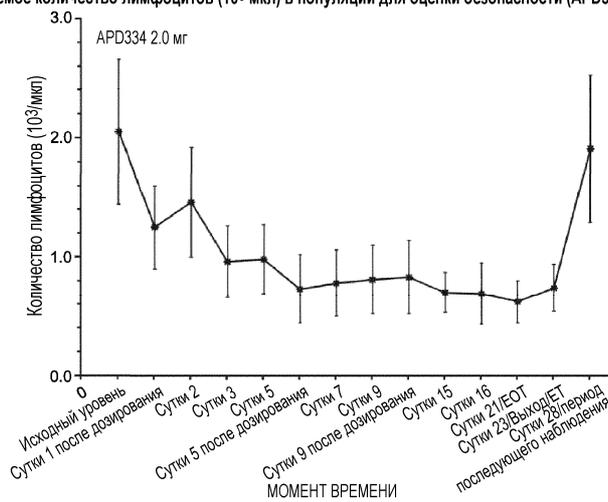
Фиг. 1В

Наблюдаемое количество лимфоцитов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 1.35 мг)



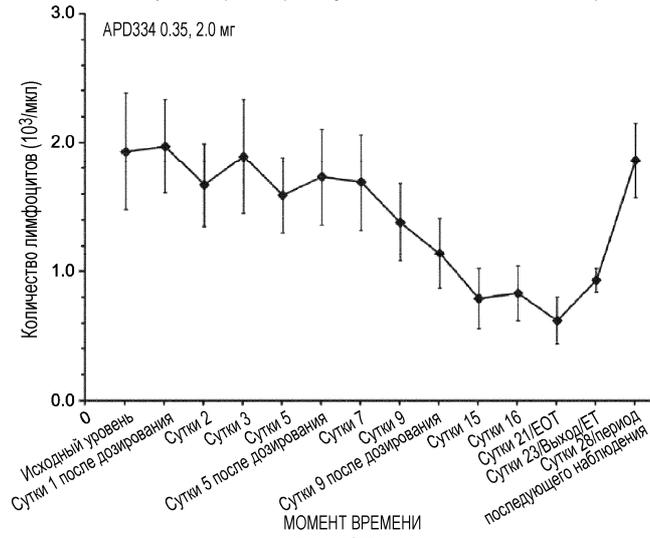
Фиг. 1С

Наблюдаемое количество лимфоцитов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 2.0 мг)



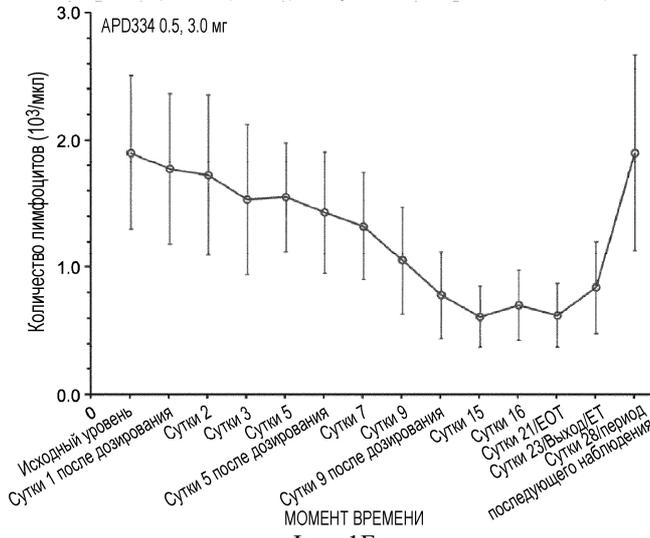
Фиг. 1D

Наблюдаемое количество лимфоцитов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 0.35, 2.0 мг)



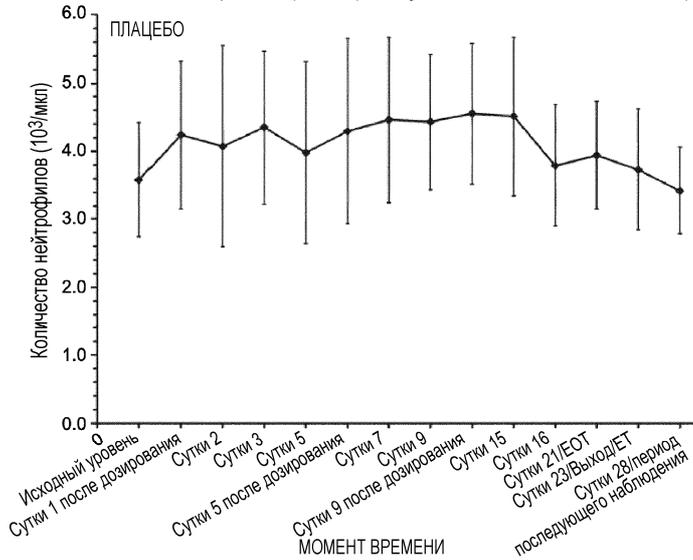
Фиг. 1Е

Наблюдаемое количество лимфоцитов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 0.5, 3.0 мг)



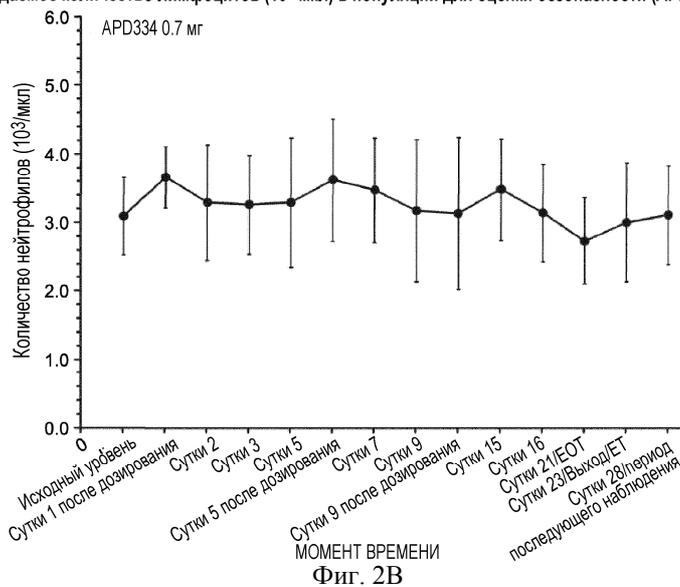
Фиг. 1F

Наблюдаемое количество лимфоцитов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (плацебо)

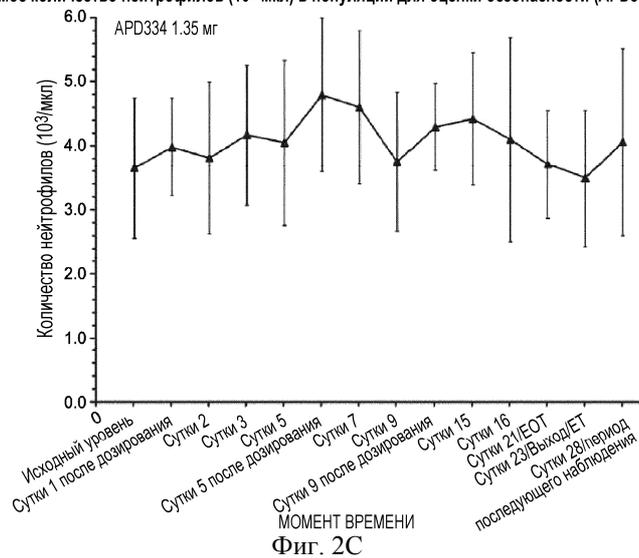


Фиг. 2А

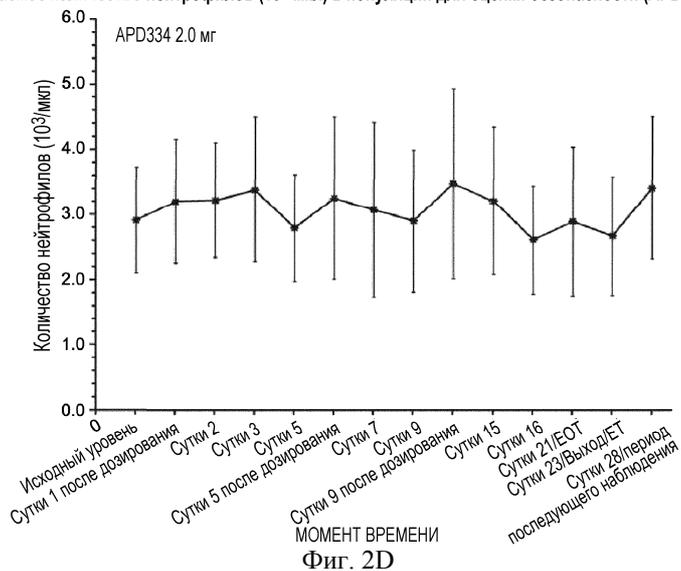
Наблюдаемое количество лимфоцитов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 0.7 мг)



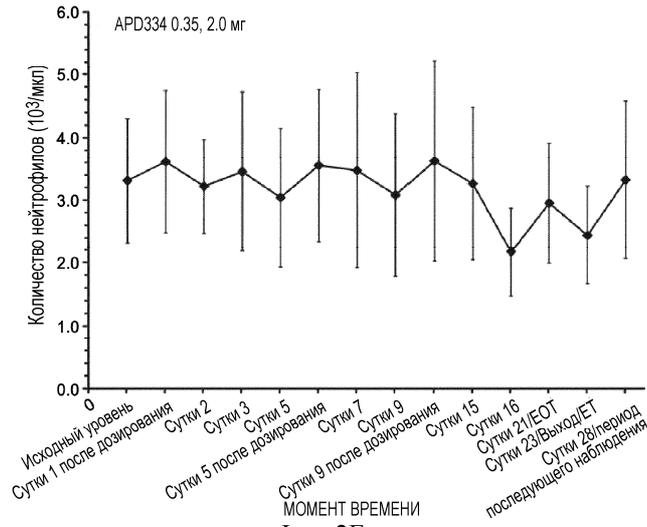
Наблюдаемое количество нейтрофилов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 1.35 мг)



Наблюдаемое количество нейтрофилов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 2.0 мг)

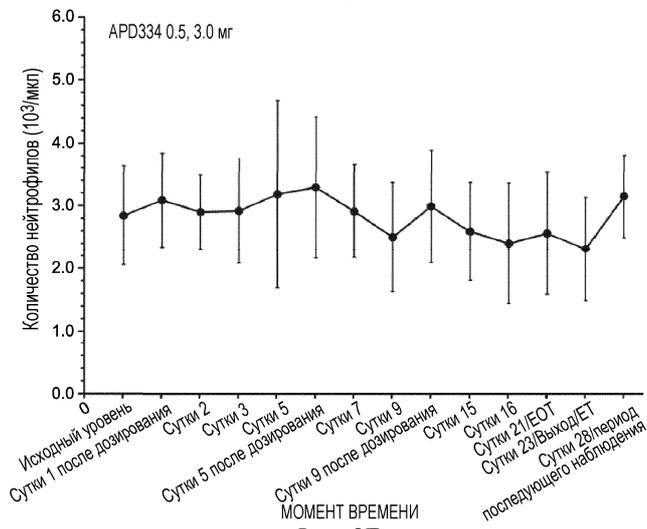


Наблюдаемое количество нейтрофилов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 0.35, 2.0 мг)



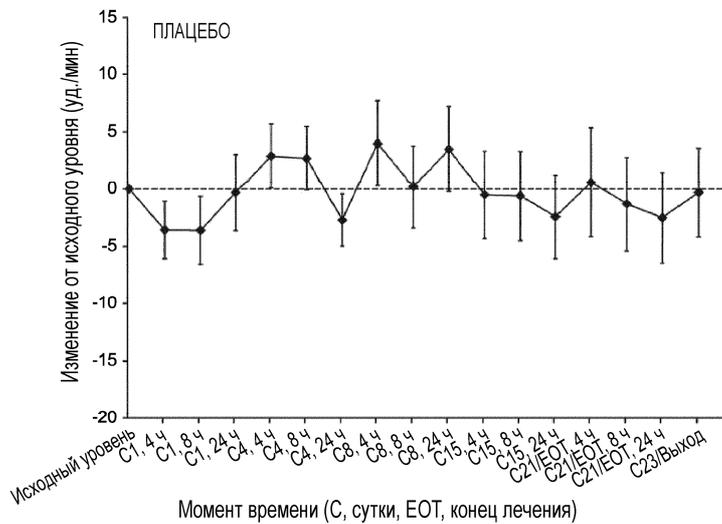
Фиг. 2Е

Наблюдаемое количество нейтрофилов (10^3 мкл) в популяции для оценки безопасности (APD334 0.5, 3.0 мг)



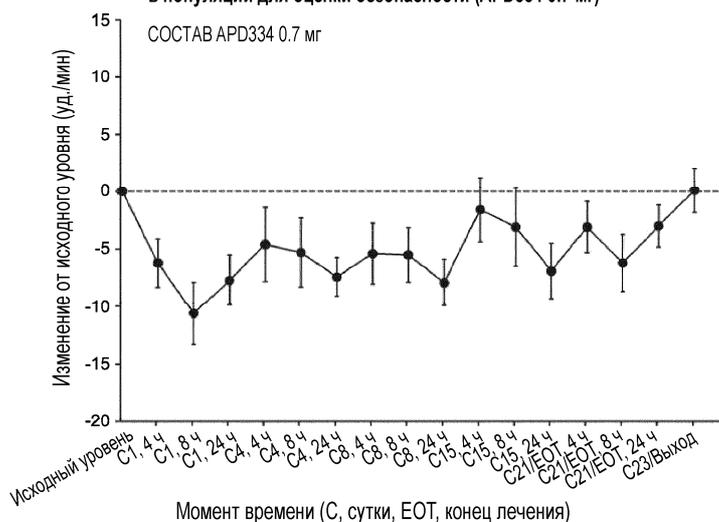
Фиг. 2F

Частота сердечных сокращений (уд./мин) ЭКГ в виде изменения от исходного уровня во времени в популяции для оценки безопасности (Плацебо)



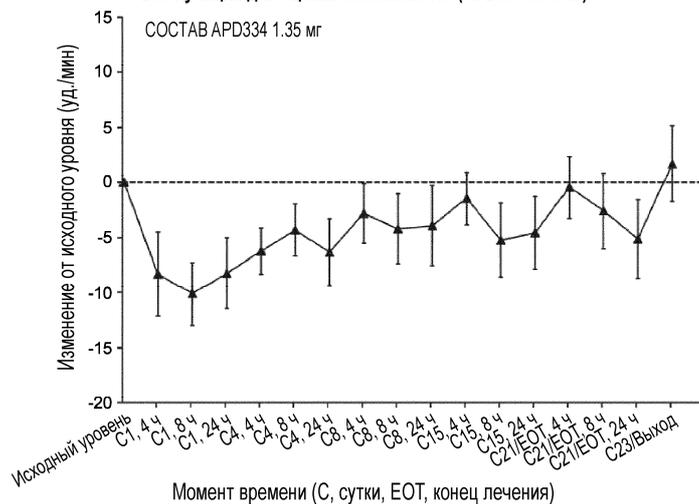
Фиг. 3А

Частота сердечных сокращений (уд./мин) ЭКГ в виде изменения от исходного уровня во времени в популяции для оценки безопасности (APD334 0.7 мг)



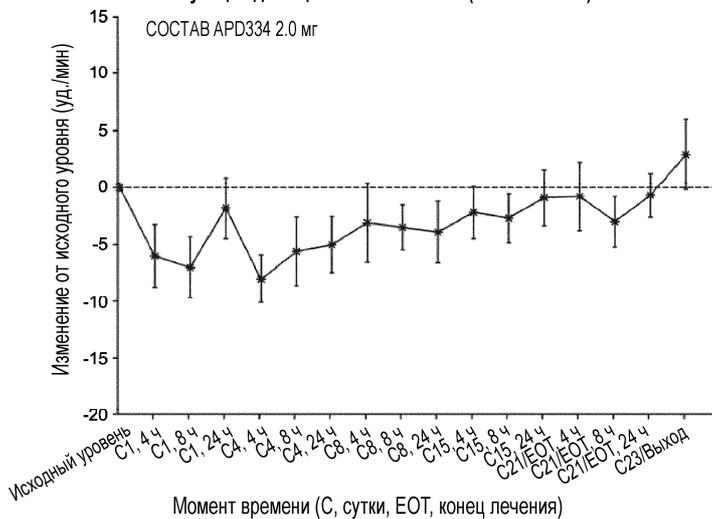
Фиг. 3В

Частота сердечных сокращений (уд./мин) ЭКГ в виде изменения от исходного уровня во времени в популяции для оценки безопасности (APD334 1.35 мг)



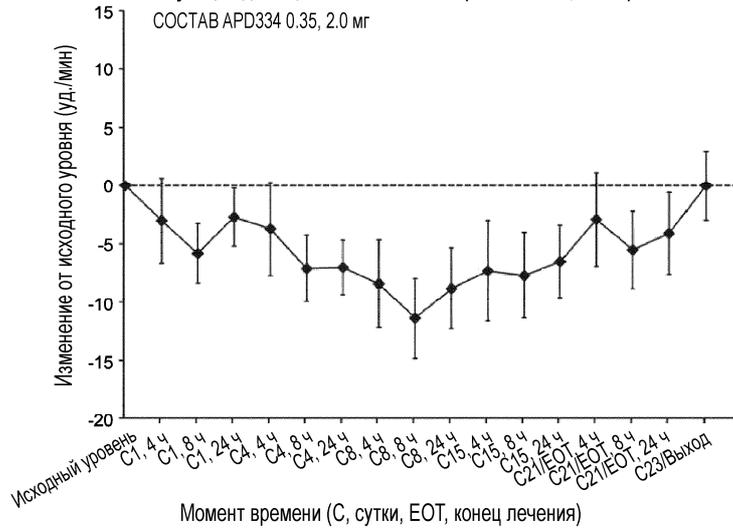
Фиг. 3С

Частота сердечных сокращений (уд./мин) ЭКГ в виде изменения от исходного уровня во времени в популяции для оценки безопасности (APD334 2.0 мг)



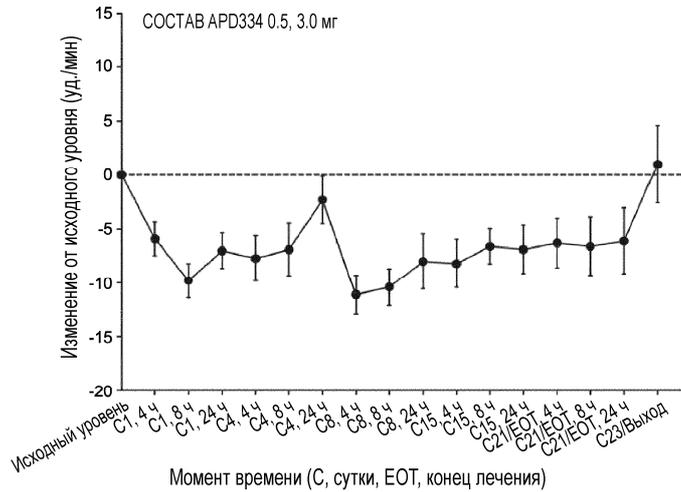
Фиг. 3Д

Частота сердечных сокращений (уд./мин) ЭКГ в виде изменения от исходного уровня во времени в популяции для оценки безопасности (APD334 0.35, 2.0 мг)



Фиг. 3Е

Частота сердечных сокращений (уд./мин) ЭКГ в виде изменения от исходного уровня во времени в популяции для оценки безопасности (APD334 0.5, 3.0 мг)



Фиг. 3F



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2