

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 995 737**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/473** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2016 PCT/US2016/012289**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2016 WO16112075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2016 E 16700936 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024 EP 3242666**

54 Título: **Compuesto para su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con el receptor S1P1**

30 Prioridad:

**06.01.2015 US 201562100362 P**

**11.05.2015 US 201562159550 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.02.2025**

73 Titular/es:

**ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.00%)**  
**66 Hudson Boulevard East**  
**New York, NY 10001-2192, US**

72 Inventor/es:

**GLICKLICH, ALAN;**  
**KAM, MARIA MATILDE SANCHEZ y**  
**SHANAHAN, WILLIAM R.**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

### Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 995 737 T3

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

## DESCRIPCIÓN

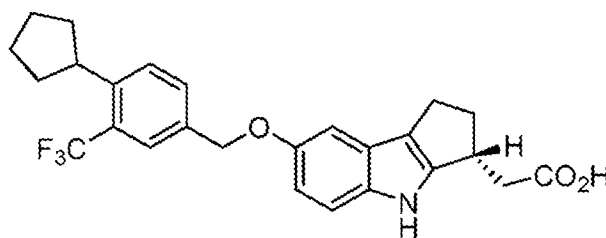
Compuesto para su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con el receptor S1P1

## Campo de la invención

Se proporcionan procedimientos útiles en el tratamiento de: trastornos asociados al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub> o SIP1).

Los receptores de esfingosina-1-fosfato (SIP) 1-5 constituyen una familia de receptores acoplados a proteína G con un dominio de siete transmembranas. Estos receptores, denominados S1P<sub>1</sub> a S1P<sub>5</sub> (anteriormente denominados receptores 1,-5,-3,-6, y -8 del gen de diferenciación endotelial (EOG), respectivamente, Chun *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 54: 265-269, 2002), se activan mediante unión por esfingosina-1-fosfato, que se produce por la fosforilación catalizada por esfingosina quinasa de esfingosina. Los receptores S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>4</sub> y S1P<sub>5</sub> activan Gi pero no Gq, mientras que los receptores S1P<sub>2</sub> y S1P<sub>3</sub> activan Gi y Gq. El receptor S1P<sub>3</sub>, pero no el receptor S1P<sub>1</sub>, responde a un agonista con un aumento en el calcio intracelular.

En vista de la creciente demanda de agonistas S1P<sub>1</sub> útiles en el tratamiento de trastornos asociados al receptor S1P<sub>1</sub>, el compuesto ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1, APD334), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo,



ha surgido como un nuevo compuesto importante, ver la solicitud de patente PCT, número de serie PCT/US2009/004265. El compuesto 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, es un candidato a fármaco en investigación destinado al tratamiento de trastornos asociados al receptor de esfingosina 1-fosfato de subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>).

Existe una necesidad de tratar eficazmente a individuos que necesitan tratamiento con el Compuesto 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. La presente descripción satisface esta necesidad y proporciona ventajas relacionadas asimismo.

La citación de cualquier referencia a lo largo de esta solicitud no se debe interpretar como una admisión de que dicha referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

## Sumario

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia. Se proporciona a un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) que comprende prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) que comprende: prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una composición de la fórmula (I) en una cantidad equivalente a aproximadamente 2,0 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un uso de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato del mismo, en la

fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

También se proporciona un uso de ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento prescribir y/o administrar a un individuo que lo necesite una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 2,0 mg del Compuesto 1.

También se proporciona un compuesto que es ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que lo necesite de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables, del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 2,0 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un paquete de valoración para permitir el cumplimiento de un régimen de cambio de dosis de medicamento durante un período de tiempo para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), en el que la medicación es ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [b]indol-3-il)acético (Compuesto 1) o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, el empaque comprende:

un primer número de unidades diarias de una composición farmacéutica que comprende una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada dosis está en una cantidad equivalente a aproximadamente 1 mg o menos del Compuesto 1, y

un segundo número de unidades diarias de una composición farmacéutica que comprende una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a, desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un kit que comprende un paquete de valoración como se describe en el presente documento, e instrucciones que indican que el medicamento se debe administrar a un individuo que necesite tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>).

Asimismo se proporciona un procedimiento para tratar un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) que comprende proporcionar un kit como se describe en la presente invención a un individuo que necesita.

Asimismo se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal que comprende: prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg de Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un uso del ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-

1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita de una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) que comprende:

prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-1,3-(trifluorometil) benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*] indol-3-il) acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1,

en el que el individuo había demostrado una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina.

Asimismo se proporciona un uso del ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1,

en el que el individuo había demostrado una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta o intolerancia de al menos uno del agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina.

Asimismo se proporciona un compuesto que es ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), el tratamiento que comprende prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1,

en el que el individuo había demostrado una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta o intolerancia de al menos uno de los agentes seleccionados de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina.

Asimismo se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) que comprende:

prescribir y/o administrar a un individuo en ayunas que necesita una dosis estándar de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un uso del ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo en ayunas que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un medicamento a un individuo en ayunas que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Estos y otros aspectos de la invención descritos en la presente invención se expondrán con mayor detalle

a medida que avanza la divulgación de la patente.

### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los recuentos de linfocitos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad.

La Figura 2 muestra los recuentos de neutrófilos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad.

- 5 La Figura 3 muestra la frecuencia cardíaca de ECG (bpm) como cambio desde el inicio por el punto de tiempo en la población de seguridad.

### Descripción detallada

10 Tal como se utiliza en la presente invención, las siguientes palabras y frases están destinadas generalmente a tener los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

**COMPUESTO 1:** Como se usa en la presente invención, "Compuesto 1" significa ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético, incluyendo sus formas cristalinas. Como ejemplo no limitativo, el Compuesto 1 puede estar presente como una forma cristalina anhidra, no solvatada, como se describe en el documento WO 2010/011316. Como otro ejemplo  
15 no limitativo, una sal de L-arginina del Compuesto 1 puede estar presente como una forma cristalina anhidra, no solvatada como se describe en los documentos WO 2010/011316 y WO 2011/094008. Como otro ejemplo no limitativo, una sal de calcio del Compuesto 1 puede estar presente como una forma cristalina como se describe en el documento WO 2010/011316.

**ADMINISTRACIÓN:** Tal como se usa en la presente invención, "administrar" significa proporcionar un  
20 compuesto u otra terapia, remedio o tratamiento. Por ejemplo, un profesional de la salud puede proporcionar directamente un compuesto a un individuo en forma de una muestra, o puede indirectamente proporcionar un compuesto a un individuo, proporcionando una receta oral o escrita para el compuesto. Asimismo, por ejemplo, un individuo puede obtener un compuesto por sí mismo sin la participación de un profesional de la salud. La administración del compuesto puede o no implicar que el  
25 individuo realmente internalice el compuesto. En el caso en que un individuo internaliza el compuesto el cuerpo es transformado por el compuesto de alguna manera.

**PRESCRIPCIÓN:** Tal como se usa en este documento, "prescribir" significa ordenar, autorizar o recomendar el uso de un medicamento u otra terapia, remedio o tratamiento. En algunas modalidades,  
30 un profesional de la salud puede aconsejar, recomendar o autorizar oralmente el uso de un compuesto, régimen de dosificación u otro tratamiento a un individuo. En este caso, el profesional de la salud puede o no proporcionar una receta para el compuesto, régimen de dosificación o tratamiento. Además, el profesional de la salud puede o no proporcionar el compuesto o tratamiento recomendado. Por ejemplo, el profesional de la salud puede aconsejar al individuo dónde obtener el compuesto sin proporcionar el compuesto. En algunas modalidades, un profesional de la salud puede proporcionar una receta para el  
35 compuesto, régimen de dosificación o tratamiento al individuo. Por ejemplo, un profesional de la salud puede dar una receta escrita u oral a un individuo. Una receta puede ser escrita en papel o en medios electrónicos tales como un archivo de computadora, por ejemplo, en un dispositivo de computadora portátil. Por ejemplo, un profesional de la salud puede transformar un pedazo de papel o medios electrónicos con una receta para un compuesto, régimen de dosificación o tratamiento. Además, una  
40 prescripción puede ser elaborada en forma (oral), enviada por fax (por escrito) o enviada electrónicamente a través de Internet a una farmacia o dispensario. En algunas modalidades, se puede dar una muestra del compuesto o tratamiento al individuo. Tal como se utiliza en la presente invención, dar una muestra de un compuesto constituye una prescripción implícita para el compuesto. Diferentes sistemas de atención médica en todo el mundo utilizan diferentes procedimientos para prescribir y/o  
45 administrar compuestos o tratamientos y estos procedimientos están incluidos en la descripción.

Una prescripción puede incluir, por ejemplo, el nombre de un individuo y/o información de identificación tal como fecha de nacimiento. Además, por ejemplo, una receta puede incluir: el nombre del medicamento, la concentración de medicamento, la dosis, la frecuencia de administración, la vía de administración, el número o la cantidad a dispensar, el número de recargas, el nombre del médico, la  
50 firma del médico y similares. Además, por ejemplo, una receta puede incluir un número DEA y/o un número de estado.

Un profesional de la salud puede incluir, por ejemplo, un médico, una enfermera, una enfermera profesional u otro profesional de la salud relacionado que pueda prescribir o administrar compuestos (fármacos) para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>). Además, un profesional de la salud puede incluir a cualquier persona que pueda recomendar,  
55 prescribir, administrar o impedir que un individuo reciba un compuesto o medicamento incluyendo, por ejemplo, un proveedor de seguros.

**PREVENIR, QUE PREVIENE O PREVENCIÓN:** Tal como se usa en este documento, el término "prevenir", "que previene" o "prevención", tal como la prevención de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) o la aparición o inicio de uno o más síntomas asociados con el trastorno particular y no significa necesariamente la prevención completa del trastorno. Por ejemplo, los términos "prevenir", "que previene" o "prevención", significan la administración de terapia de forma profiláctica o preventiva a un individuo que puede manifestar finalmente al menos un síntoma de una enfermedad o afección pero que aún no lo ha hecho. Tales individuos pueden ser identificados sobre la base de factores de riesgo que se sabe que se correlacionan con la aparición posterior de la enfermedad. Alternativamente, la terapia de prevención se puede administrar sin la identificación previa de un factor de riesgo, como una medida profiláctica. Retrasar el inicio de al menos un síntoma asimismo se puede considerar prevención o profilaxis.

**TRATAR, QUE TRATA O TRATAMIENTO:** Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" significa la administración de terapia a un individuo que ya manifiesta al menos un síntoma de una enfermedad o afección o que se ha manifestado anteriormente en al menos un síntoma de una enfermedad o condición. Por ejemplo, "que trata" puede incluir aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o condición de síntomas, prevenir síntomas adicionales, mejorar las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviar la enfermedad causada por la enfermedad o condición, causando regresión de la enfermedad o condición, aliviando una condición causada por la enfermedad o condición, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o condición. Por ejemplo, el término "que trata" en referencia a un trastorno significa una reducción en la gravedad de uno o más síntomas asociados con ese trastorno particular. Por lo tanto, tratar un trastorno no significa necesariamente una reducción en la gravedad de todos los síntomas asociados con un trastorno y no significa necesariamente una reducción completa de la gravedad de uno o más síntomas asociados con un trastorno.

**TOLERAR:** Como se usa en la presente invención, se dice que un individuo "tolera" una dosis de un compuesto si la administración de esa dosis a ese individuo no da lugar a un evento adverso inaceptable o a una combinación inaceptable de eventos adversos. Un experto en la técnica apreciará que la tolerancia es una medida subjetiva y que lo que puede ser tolerable para un individuo puede no ser tolerable para un individuo diferente. Por ejemplo, un individuo puede no ser capaz de tolerar el dolor de cabeza, mientras que un segundo individuo puede encontrar dolor de cabeza tolerable pero no es capaz de tolerar el vómito, mientras que para un tercer individuo, el dolor de cabeza solo o el vómito solo es tolerable, pero el individuo no es capaz de tolerar la combinación de dolor de cabeza y vómitos, incluso si la gravedad de cada uno es menor que cuando se experimentan solos.

**EVENTO ADVERSO:** Tal como se utiliza en la presente invención, un "evento adverso" es una ocurrencia médica adversa que está asociada con el tratamiento con el Compuesto 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una modalidad, un evento adverso se selecciona de: leucopenia, estreñimiento, diarrea, náuseas, dolor abdominal, neutropenia, vómito, dolor de espalda y trastorno menstrual. En una modalidad, un evento adverso es un bloqueo cardíaco, por ejemplo, un bloqueo cardíaco atrioventricular de primer grado. En una modalidad, un evento adverso es un hallazgo anormal de la prueba de la función pulmonar, tal como una FEV1 por debajo del 80%, FVC. En una modalidad, un evento adverso es una prueba de función hepática anormal, tal como una ALT & AST <2X ULN elevada. En una modalidad, un evento adverso es una reducción aguda del ritmo cardíaco.

**EN NECESIDAD DE TRATAMIENTO y EN SU BENEFICIO:** Como se usa en el presente documento, "en necesidad de tratamiento" y "en necesidad del mismo" cuando se hace referencia al tratamiento se usan indistintamente para significar un juicio hecho por un cuidador (por ejemplo, médico, enfermera, en el caso de los seres humanos, veterinario en el caso de los animales, incluidos los mamíferos no humanos) que un individuo o un animal requiere o se beneficiará del tratamiento. Este juicio se basa en una variedad de factores que están en el ámbito de un cuidador, pero que incluye el conocimiento de que el individuo o el animal está enfermo o se enfermará como resultado de una enfermedad, condición o trastorno que puede ser tratado por los compuestos de la invención. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar de manera protectora o preventiva, o los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, condición o trastorno.

**INDIVIDUO:** Como se usa en el presente documento, "individuo" significa cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y lo más preferentemente seres humanos.

**DESENSIBILIZACIÓN DEL CORAZÓN:** Tal como se utiliza en el presente documento, "desensibilización del corazón" significa la ausencia de una reducción aguda del ritmo cardíaco después de la administración del fármaco.

**REDUCCIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA AGUDA:** tal como se usa en el presente documento, "reducción de la frecuencia cardíaca aguda" significa una disminución de la frecuencia cardíaca a partir

del ritmo sinusal normal de, por ejemplo, 10 o más latidos por minuto (bpm), tal como menos de aproximadamente 5 bpm, de aproximadamente 4 bpm o menos de aproximadamente 3 bpm o menos de 2 bpm, es decir, máximo en unas pocas horas, por ejemplo de 1 a 3 horas, después de la administración del fármaco y posteriormente la frecuencia cardíaca regresa hacia el valor de predosis.

5 **RITMO SINUSAL NORMAL:** Tal como se usa en el presente documento, "ritmo sinusal normal" significa el ritmo sinusal del individuo cuando no se somete a tratamiento. La evaluación del ritmo sinusal normal está dentro de la capacidad de un médico. Un ritmo sinusal normal generalmente dará lugar a una frecuencia cardíaca en el rango de 60-100 bpm.

10 **DOSIS:** Como se usa en la presente invención, "dosis" significa una cantidad de Compuesto 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, administrado al individuo para tratar o prevenir la enfermedad o trastorno en un momento específico.

15 **DOSIS ESTÁNDAR:** Como se usa en la presente invención, "dosis estándar" significa la dosis del Compuesto 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que se da al individuo para tratar o prevenir la enfermedad o trastorno. En algunas modalidades, la administración de la dosis estándar logra una reducción objetivo en recuentos de linfocitos de sangre periférica, por ejemplo, una reducción en la línea base de al menos 35%, tal como al menos 40%, tal como al menos 45%, tal como al menos 50%, tal como al menos 55%, tal como al menos 60%, tal como al menos 65%, tal como al menos 70%. En algunas modalidades, la administración de la dosis estándar logra una reducción en la línea de base de aproximadamente 35% a aproximadamente 70%, tal como aproximadamente 40% a  
20 aproximadamente 65%, tal como aproximadamente 50% a aproximadamente 65%. En algunas modalidades, la administración de la dosis estándar logra conteos de linfocitos de sangre periférica diana, por ejemplo, menos de 1000 linfocitos por microlitro, tales como 400-800 linfocitos por microlitro. La dosis objetivo puede variar dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar.

25 **UNA O MÁS DOSIS:** Como se usa en la presente invención, "una o más dosis" tal como se utiliza en la frase "una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar" significa una o una pluralidad de dosis del Compuesto 1, sal, solvato o hidrato aceptable, que se administra al individuo durante el primer periodo de tiempo y cada uno es menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, el primer periodo comprende una pluralidad de subperiodos en los cuales se administra al individuo una dosis diferente del Compuesto 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en  
30 cada uno de los subperiodos. En algunas modalidades, la administración de una o más dosis durante el primer periodo tendrá un efecto sobre los recuentos de linfocitos de sangre periférica. En algunas modalidades, la administración de una o más dosis durante el primer periodo no tendrá efecto sobre los recuentos de linfocitos de sangre periférica.

35 **INDIVIDUO EN AYUNAS:** Como se utiliza en la presente, "individuo en ayunas" significa un individuo que no ha comido alimento alguno, es decir, ha ayunado durante al menos 6-8 horas, tal como aproximadamente 8 horas, antes de la administración del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y que no come alimento alguno y continúa ayunando durante al menos 1 hora después de la administración del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. En ciertas modalidades, el individuo asimismo se puede  
40 abstener de ingerir ciertas sustancias no alimentarias durante el periodo de ayuno. Por ejemplo, en ciertas modalidades el individuo no ingiere ningún suplemento y/o fármacos durante el periodo de ayuno. En ciertas modalidades, el individuo no ingiere líquidos de alto contenido en calorías durante el periodo de ayuno. En ciertas modalidades, el individuo no ingiere ningún líquido distinto del agua durante el periodo de ayuno. En ciertas modalidades, el individuo puede ingerir pequeñas cantidades de bebidas bajas en calorías, tales como té, café o jugos diluidos.

45 **PUNTUACIÓN DE LA CLÍNICA MAYO (MCS, por sus siglas en inglés):** Como se usa en este documento, "Puntuación de la clínica mayo" o "MCS" significa un instrumento diseñado para medir la actividad de la enfermedad de la colitis ulcerosa y consta de 4 subpuntuaciones: frecuencia de heces, sangrado rectal, hallazgos de proctosigmoidoscopia flexible y evaluación médica global con cada  
50 componente de 0 a 3 (0 = normal, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave). Por lo tanto, la puntuación total oscila entre 0 y 12, y una puntuación más alta indica una enfermedad más grave. La puntuación Mayo de 6 puntos se basa en la frecuencia de las heces y en los PRO de sangrado rectal colectados diariamente usando diarios electrónicos de pacientes y excluye los resultados de la endoscopia y la evaluación global del médico. La evaluación global del médico reconoce los otros tres criterios de  
55 hallazgos de la MCS, el registro diario del individuo de malestar abdominal y sentido general de bienestar, y otras observaciones, como los hallazgos físicos y el desempeño del individuo.

**COLITIS ULCEROSA LIGERAMENTE A MODERADAMENTE ACTIVA:** Como se usa en la presente invención, "Colitis ulcerosa ligeramente a moderadamente activa" significa colitis ulcerosa caracterizada por un MCS de 4 componentes de 4 a 10.

**COLITIS ULCEROSA MODERADA A SEVERAMENTE ACTIVA:** Como se usa en el presente documento, "colitis ulcerosa moderadamente a severamente activa" significa colitis ulcerosa caracterizada por una MCS de 3 componentes de 4 a 9 incluyendo una subescala endoscópica de  $\geq 2$  y una puntuación de sangrado rectal de  $\geq 1$ . La MCS de 3 componentes utiliza 3 de los 4 componentes de la MCS completa (hallazgos endoscópicos, sangrado rectal y frecuencia de heces).

**REMISIÓN CLÍNICA:** Como se usa en el presente documento, la "remisión clínica" con respecto a la colitis ulcerosa significa una puntuación de la clínica mayo de 3 componentes como sigue: una puntuación de endoscopia (usando proctosigmoidoscopia flexible) de 0 o 1, una puntuación de sangrado rectal de 0 y una deposición de frecuencia de 0 o 1 con una disminución de  $\geq 1$  punto de subescala de línea de base.

**RESPUESTA CLÍNICA:** Como se usa en el presente documento, la "respuesta clínica" con respecto a la colitis ulcerosa significa una reducción en la puntuación de la clínica mayo de 3 componentes de  $\geq 2$  puntos y una disminución de  $\geq 30\%$  desde la línea base con una disminución acompañante en la puntuación de sangrado rectal de  $\geq 1$  o puntuación de sangrado rectal absoluto de 0 o 1.

**MEJORA ENDOSCÓPICA:** Tal como se usa en el presente documento, la "mejora endoscópica" con respecto a la colitis ulcerosa significa colitis ulcerosa caracterizada por una subpuntuación endoscópica de Mayo (usando hallazgos de proctosigmoidoscopia flexible) de  $\leq 1$  punto.

**REMISIÓN ENDOSCÓPICA:** Tal como se usa en el presente documento, la "remisión endoscópica" con respecto a la colitis ulcerosa significa colitis ulcerosa caracterizada por hallazgos de la subpuntuación de proctosigmoidoscopia flexible de la puntuación de la Clínica Mayo = 0.

**MEJORA EN SANFRADO RECTAL:** Tal como se usa en el presente documento, "mejora en sangrado rectal" con respecto a la colitis ulcerosa significa un cambio desde la línea de base  $< 0$ .

**CURACIÓN HISTOLÓGICA:** Tal como se utiliza en el presente documento, la "curación histológica" con respecto a la colitis ulcerosa significa una puntuación  $< 3,1$  en el índice de Geboes.

**MEJORA EN FRECUENCIA DE HECES:** Como se usa en el presente documento, "mejora en la frecuencia de heces" con respecto a la colitis ulcerosa significa un cambio desde la línea de base  $< 0$ .

**5-AMINOSALICILATOS:** Como se usa en el presente documento, "5-aminosalicilatos", significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, CANASA® (mesalamina), COLAZAL® (balsalazida disódica), ASACOL® (mesalamina), DELZICOL® (mesalamina) Y DIPENTUM® (olsalazina).

**IMMUNOSUPRESORES:** Como se usa en el presente documento, "inmunosupresores", significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, AZASAN® (Azatioprina), IMURAN® (Azatioprina), GENGRAF® (Ciclosporina), NEORAL® (Ciclosporina) y SANDIMMUNE® Ciclosporina).

**GLUCOCORTICOSTEROIDES:** Como se usa en la presente invención, "glucocorticosteroides", significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, UCERIS® (budesonida); DELTASONE® (prednisona), MEDROL® (metilprednisolona) e hidrocortisona.

**ANTAGONISTAS DE TNF $\alpha$ :** Como se usa en la presente invención, "antagonistas de TNF $\alpha$ " o "antagonistas de factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ", significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, SIMPONI® (golimumab), REMICADE® (infliximab) y HUMIRA® (adalimumab).

**ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE INTEGRINA:** Como se usa en la presente invención, "antagonistas del receptor de integrina", significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, ENTYVIO® (vedolizumab).

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA:** Como se usa en la presente invención, "composición farmacéutica" significa una composición que comprende al menos un ingrediente activo, tal como el Compuesto 1; incluyendo pero sin limitarse a, sales, solvatos e hidratos del Compuesto 1, por lo que la composición es susceptible de investigación para un resultado específico, eficaz, en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la técnica comprenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado basándose en las necesidades del especialista.

**AGONISTA:** Como se usa en la presente invención, agonista significa un resto que interacciona con y activa un receptor acoplado a proteína G, tal como el receptor S1P<sub>1</sub>, tal como puede iniciar de este modo una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, un agonista activa una respuesta intracelular al unirse al receptor, o mejora la unión de GTP a una membrana. En ciertas modalidades, un agonista de la invención es un agonista del receptor S1P<sub>1</sub> que es capaz de facilitar la internalización sostenida del receptor S1P<sub>1</sub> (ver, por ejemplo, Matloubian *et al.*, *Nature*, 427, 355, 2004).



**ANTAGONISTA:** Tal como se usa en la presente invención, antagonista significa un resto que se une competitivamente al receptor en el mismo sitio que un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activa la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor y puede inhibir de esta manera las respuestas intracelulares mediante un agonista o un agonista parcial. Un antagonista no disminuye la respuesta intracelular basal en ausencia de un agonista o agonista parcial.

**AGONISTA INVERSO:** Como se usa en la presente invención, "agonista inverso" significa un resto que se une a la forma endógena del receptor o a la forma constitutivamente activada del receptor y que inhibe la respuesta intracelular de la línea de base iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel de base normal de actividad que se observa en ausencia de un agonista o agonista parcial, o disminuye la unión de GTP a una membrana. En algunas modalidades, la respuesta intracelular basal se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos 30%. En algunas modalidades, la respuesta intracelular basal se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos 50%. En algunas modalidades, la respuesta intracelular basal se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos 75%, en comparación con la respuesta basal en ausencia del agonista inverso.

**HIDRATO:** Como se usa en la presente invención, hidrato significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

**POBLACIÓN DE SEGURIDAD:** Como se usa en este documento, "población de seguridad" significa todos los sujetos asignados al azar que recibieron la medicación del estudio. Ver, por ejemplo, las Tablas 3 y 4 a continuación.

**SOLVATO:** Como se usa en la presente invención, "solvato" significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a seres humanos en trazas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables incluyendo sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero no se limitan a, acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares, tales como las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas por Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: (1977), incorporado aquí como referencia en su totalidad.

Las sales de adición de ácido se pueden obtener como los productos directos de la síntesis del compuesto. Alternativamente, la base libre se puede disolver en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado y la sal se aísla evaporando el disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con disolventes estándar de bajo peso molecular usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Se entiende que cuando se usa la expresión "sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" o la frase "sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables", cuando se refiere al Compuesto 1, abarca solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1, sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1, así como solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1. Asimismo se entiende que cuando la frase "solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" o la frase "solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable" se usan cuando se hace referencia al Compuesto 1 que son sales, abarca solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de tales sales.

Será evidente para los expertos en la técnica que las formas de dosificación descritas en la presente invención pueden comprender, como componente activo, el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o como un solvato o hidrato del mismo. Además, diversos hidratos y solvatos del Compuesto 1 y sus sales encontrarán uso como intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para preparar e identificar hidratos y solvatos adecuados, fuera de los mencionados en la presente invención, son bien conocidos por los expertos en la técnica; Ver por ejemplo, páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates and Amorphous Solids", en: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Britain, vol.95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. De acuerdo con ello, un aspecto de la presente descripción se refiere a procedimientos de prescripción y/o administración de hidratos y solvatos del Compuesto 1 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden aislarse y caracterizarse por procedimientos conocidos en la técnica, tales como, análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía de masa TGA, espectroscopía infrarroja TGA, difracción de rayos X en polvo (XRPD), valoración Karl Fisher, difracción de rayos X de

alta resolución y similares. Hay varias entidades comerciales que proporcionan servicios rápidos y eficientes para identificar solvatos e hidratos en una base rutinaria. Entre las compañías de ejemplo que ofrecen estos servicios se incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

5 La presente descripción incluye todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos, sales, solvatos e hidratos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Un aspecto de la presente invención incluye cada combinación de uno o más átomos en los presentes compuestos, sales, solvatos e hidratos que se reemplaza con un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente. Uno de  
10 tales ejemplos es la sustitución de un átomo que es el isótopo más naturalmente abundante, tal como  $^1\text{H}$  o  $^{12}\text{C}$ , que se encuentra en uno de los presentes compuestos, sales, solvatos e hidratos, con un átomo diferente que no es el isótopo más naturalmente abundante, tal como  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$  (sustituyendo  $^1\text{H}$ ), o  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  (reemplazando  $^{12}\text{C}$ ). Cuando se ha llevado a cabo tal reemplazo se denomina comúnmente como marcado isotópicamente. El marcado isotópico de los presentes compuestos, sales, solvatos e  
15 hidratos se puede llevar a cabo utilizando cualquiera de una variedad de diferentes procedimientos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica y se les acredita fácilmente con la comprensión de los procedimientos sintéticos y los reactivos disponibles necesarios para realizar dicho etiquetado isotópico. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen  $^2\text{H}$  (deuterio) y  $^3\text{H}$  (tritio). Los isótopos de carbono incluyen  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Los isótopos de nitrógeno incluyen  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ . Los  
20 isótopos de oxígeno incluyen  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ . Un isótopo de flúor incluye  $^{18}\text{F}$ . Un isótopo de azufre incluye  $^{35}\text{S}$ . Un isótopo de cloro incluye  $^{36}\text{Cl}$ . Los isótopos de bromo incluyen  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Los isótopos de yodo incluyen  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones, tales como aquellas preparadas durante la síntesis, la preformulación y similares, y composiciones farmacéuticas, tales como las preparadas con la intención de usar en un mamífero para el tratamiento  
25 de uno o más de los trastornos descritos en la presente, que comprenden uno o más de los presentes compuestos, sales, solvatos e hidratos, en el que la distribución natural de los isótopos en la composición es perturbada. Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, sales, solvatos e hidratos, como se describe en el presente documento, en el que la sal se enriquece en una o más posiciones con un isótopo distinto del  
30 isótopo más abundante naturalmente. Se dispone de procedimientos para medir tales perturbaciones de isótopos o enriquecimientos, tales como, espectrometría de masas, y para isótopos que son isótopos radioelétricos están disponibles procedimientos adicionales, tales como detectores de radio utilizados en relación con HPLC o GC.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden convertir en "profármacos". El término "profármacos" significa compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y que cuando se administran en un individuo se someten a biotransformación para dar el compuesto original. Por lo tanto, los profármacos se pueden considerar como compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados usados de una manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el  
40 enfoque de "profármaco" se utiliza para facilitar la absorción oral. Se proporciona una discusión completa en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems* Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

45 Cuando se utiliza un entero en un procedimiento descrito en la presente invención, el término "aproximadamente" se puede insertar antes del número entero.

A lo largo de esta descripción, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprender" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" se entenderá que implica la inclusión de un paso o elemento declarado o entero o grupo de pasos o elementos o números enteros, pero no la exclusión de cualquier otro paso o elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros.

50 A lo largo de esta descripción, a menos que se indique lo contrario de otro modo o el contexto lo requiera de otro modo, se considerará que una referencia a una sola etapa, composición de materia, grupo de pasos o grupo de composiciones de materia comprende una y una pluralidad (es decir, una o más) de aquellas etapas, composiciones de materia, grupos de pasos o grupos de composiciones de materia.

55 Cada modalidad descrita en la presente invención se debe aplicar *mutatis mutandis* a cada una de las otras modalidades a menos que se indique específicamente lo contrario.

60 Los expertos en la técnica apreciarán que la(s) invención(es) descrita(s) aquí es(son) susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las descritas específicamente. Se debe entender que la(s) invención(es) incluye(n) todas dichas variaciones y modificaciones. La invención o invenciones incluyen asimismo todas las etapas, características, composiciones y compuestos referidos o indicados en esta descripción, individual o colectivamente, y cualquiera y todas las combinaciones o cualquiera de dos o

más de dichas etapas o características, a menos que se indique específicamente lo contrario.

La(s) presente(s) invención(es) no debe ser limitada en su alcance por las modalidades específicas descritas en el presente documento, que están destinadas únicamente a la ejemplificación. Los productos, composiciones y procedimientos funcionalmente equivalentes están claramente dentro del

Se apreciará que ciertas características de la invención o invenciones, que son, por razones de claridad, descritas en el contexto de modalidades separadas, asimismo se pueden proporcionar en combinación en una modalidad única. Por el contrario, varias características de la invención o invenciones, que se describen brevemente en el contexto de una única modalidad, se pueden proporcionar asimismo por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Por ejemplo, un procedimiento que recita la prescripción y/o administración del Compuesto 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos se puede separar en dos procedimientos; un procedimiento que recita el compuesto de prescripción 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro procedimiento que recita el compuesto de administración 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, por ejemplo, se puede combinar un procedimiento que recita el compuesto de prescripción 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un procedimiento separado de la invención que recita el compuesto de administración 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos en un procedimiento único recitando la prescripción y/o administración del Compuesto 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) que comprende prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil) benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) que comprende:

prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil) benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1,

en el que el individuo había demostrado una respuesta inadecuada a la pérdida de respuesta o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNFα y antagonistas de integrina.

Asimismo se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) que comprende:

prescribir y/o administrar a un individuo en ayunas que necesita una dosis estándar de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil) benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal que comprende:

prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil) benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

En algunas modalidades, el tratamiento comprende además la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo antes de prescribir y/o administrar al compuesto individual 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, a la dosis estándar.

En algunas modalidades, el tratamiento reduce un recuento de linfocitos en el individuo en al menos 40%. En algunas modalidades, el tratamiento reduce el recuento de linfocitos en el individuo en al menos 45%, 50%, 55%, 60% o 65%.

En algunas modalidades, el tratamiento comprende además la monitorización de eventos adversos durante la administración del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente, interrupción o terminación de la administración del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 En algunas modalidades, el tratamiento comprende además el control de la frecuencia cardíaca durante la administración, el monitoreo de la función pulmonar durante la administración o el monitoreo de la función hepática durante la administración.

En algunas modalidades, el tratamiento comprende además controlar la frecuencia cardíaca durante la administración.

- 10 En algunas modalidades, el tratamiento comprende además el control de la función pulmonar durante la administración.

En algunas modalidades, el tratamiento comprende además el control de la función hepática durante la administración.

- 15 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado la inducción de la remisión clínica. En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado el mantenimiento de la remisión clínica. En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica.

- 20 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da lugar a la inducción de la respuesta clínica. En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado el mantenimiento de la respuesta clínica. En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado la inducción y el mantenimiento de la respuesta clínica.

- 25 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado una mejora endoscópica, por ejemplo, mejorando el aspecto endoscópico de la mucosa.

- 30 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado una remisión libre de corticoesteroides.

- 35 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado una remisión endoscópica.

- 40 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado una mejora en el sangrado rectal.

En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da como resultado la curación histológica.

- 45 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento da lugar a una mejora en la frecuencia de las heces.

- 50 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento comprende además controlar el nivel del nivel de calprotectina fecal.

En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderada a severamente activa, el tratamiento comprende además controlar el nivel del nivel de proteína c reactiva (CRP).

En algunas modalidades, la dosis estándar está en una cantidad equivalente a 1 mg de Compuesto 1.

En algunas modalidades, la dosis estándar está en una cantidad equivalente a 2 mg de Compuesto 1.

En algunas modalidades, la dosis estándar se administra al individuo durante todo el tratamiento.

En algunas modalidades, la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se administra una vez al día al individuo.

5 En algunas modalidades, cada una de una o más dosis es una cantidad suficiente para inducir la desensibilización del corazón y se administra a una frecuencia que sostiene la desensibilización del corazón, hasta que no se produzca ninguna reducción aguda de la frecuencia cardíaca.

10 En algunas modalidades, una dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, es menor a la dosis estándar, se prescriben y/o se administran durante el primer periodo de tiempo, es decir, una dosis equivalente del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se prescribe y/o se administra cada día del primer periodo de tiempo.

15 En algunas modalidades, se prescriben y/o se administran dos o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, cada uno de los cuales es menor a la dosis estándar, durante el primer periodo de tiempo.

20 En algunas modalidades, se prescriben y/o se administran dos dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, cada uno de los cuales es menor a la dosis estándar y en el que la segunda dosis es mayor que la primera, para el primer periodo de tiempo. En algunas modalidades, cada una de las dos dosis se prescribe y/o se administra durante uno o más días. En algunas modalidades, se prescriben y/o se administran dos dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, cada uno de los cuales es menor a la dosis estándar y en el que la segunda dosis es menor que la primera dosis durante el primer periodo de tiempo.

25 En algunas modalidades, se prescriben y/o se administran tres o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, cada uno de los cuales es menor a la dosis estándar, durante el primer periodo de tiempo.

En algunas modalidades, las tres o más dosis aumentan en una cantidad tal que la primera dosis es menor que la segunda dosis, que a su vez es menor que la tercera dosis, etc.

30 En algunas modalidades, las tres o más dosis no aumentan en cantidad. Por ejemplo, en algunas modalidades, las tres o más dosis bajan o disminuyen en una cantidad de manera que la primera dosis es mayor a la segunda dosis, que a su vez es mayor a la tercera dosis, etc. Alternativamente, en algunas modalidades, la primera dosis es mayor a la segunda dosis, pero la segunda dosis es asimismo mayor a la tercera dosis.

35 En algunas modalidades, cada una de una o más dosis es de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 8 veces menor a la dosis estándar, aproximadamente 3 veces a aproximadamente 7 veces menor a la dosis estándar, aproximadamente 4 veces menor a la dosis estándar, o aproximadamente 6 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, cada una de una o más dosis es de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 8 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, una de una o más dosis es de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 8 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, al menos una de una o más dosis es de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 8 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, más de una de una o más dosis es de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 8 veces menor a la dosis estándar.

45 En algunas modalidades, cada una de una o más dosis es de aproximadamente 3 veces a aproximadamente 7 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, una de una o más dosis es de aproximadamente 3 veces a aproximadamente 7 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, al menos una de una o más dosis es de aproximadamente 3 veces a aproximadamente 7 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, más de una de una o más dosis es de aproximadamente 3 veces a aproximadamente 7 veces menor a la dosis estándar.

50 En algunas modalidades, cada una de una o más dosis es aproximadamente 4 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, una de una o más dosis es aproximadamente 4 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, al menos una de una o más dosis es aproximadamente 4 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, más de una de una o más dosis es aproximadamente 4 veces menor a la dosis estándar.

55 En algunas modalidades, cada una de una o más dosis es aproximadamente 6 veces menor a la dosis estándar. En algunas modalidades, una de una o más dosis es aproximadamente 6 veces menor a la





en una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1. En algunas modalidades, más de una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 0,35 mg de Compuesto 1 y la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1.

En algunas modalidades, cada una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 0,25 mg de Compuesto 1 y la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 1 mg del Compuesto 1. En algunas modalidades, al menos una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 0,25 mg de Compuesto 1 y la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 1 mg del Compuesto 1. En algunas modalidades, una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato aceptable, está en una cantidad equivalente a 0,25 mg de Compuesto 1 y la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 1 mg del Compuesto 1. En algunas modalidades, más de una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 0,25 mg de Compuesto 1 y la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 1 mg del Compuesto 1.

En algunas modalidades, cada una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 0,25 mg de Compuesto 1 y la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1. En algunas modalidades, al menos una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 0,25 mg de Compuesto y la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1. En algunas modalidades, una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato aceptable, está en una cantidad equivalente a 0,25 mg de Compuesto 1 y la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1. En algunas modalidades, más de una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 0,25 mg de Compuesto 1 y la dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1.

En algunas modalidades, cada una de una o más dosis del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se administra una vez al día al individuo.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo no es mayor a aproximadamente dos semanas.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo no es mayor aproximadamente 10 días, no es más que aproximadamente una semana, es aproximadamente una semana, o es de 5 días.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo no es mayor aproximadamente 10 días.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo no es mayor a aproximadamente una semana.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo es de aproximadamente una semana.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo es de 5 días.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo es de un mínimo de al menos 10 días.  
En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo es de un mínimo de al menos 7 días.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo es de un mínimo de al menos 5 días.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo es de un mínimo de al menos 3 días.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo comprende una pluralidad de subperiodos.

En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo comprende dos subperiodos. En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo comprende tres subperiodos. En algunas modalidades, cada uno de los subperiodos tiene el mismo tiempo. En algunas modalidades, uno de los subperiodos es más largo que los otros subperiodos. En algunas modalidades, cada uno de los subperiodos tiene diferentes longitudes de tiempo.











- En algunas modalidades, el primer periodo de tiempo tiene tres subperíodos; el primer subperíodo es de 7 días; el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra durante el primer subperíodo en una cantidad equivalente a 0,35 mg de Compuesto 1; el segundo subperíodo es de 7 días; el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra durante el segundo subperíodo en una cantidad equivalente a 0,5 mg de Compuesto 1; el tercer subperíodo es de 7 días y el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra durante el tercer subperíodo en una cantidad equivalente a 1 mg del Compuesto 1.
- En algunas modalidades, el compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra oralmente.
- En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se formula como una cápsula o comprimido adecuado para administración oral.
- En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, es el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se selecciona de:
- Compuesto 1;
- una sal de calcio del Compuesto 1; y
- una sal de L-arginina del Compuesto 1.
- En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, es una sal de L-arginina del Compuesto 1.
- En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, es una forma cristalina anhidra, no solvatada de una sal de L-arginina del Compuesto 1.
- En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, es una forma cristalina anhidra, no solvatada del Compuesto 1.
- En algunas modalidades, el individuo había demostrado una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta a, o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina.
- En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante los últimos 3 meses, una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante los últimos 6 meses, una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta a, o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminoalícilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el periodo de 9 meses anterior, una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta a, o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el periodo de 1 año anterior, una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta a, o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminoalícilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el periodo de 2 años previo, una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminoalícilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante los 3 años anteriores, una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta a, o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante los 4 años anteriores, una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el periodo de 5 años anterior, una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta a, o intolerancia de al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF $\alpha$  y antagonistas de integrina.
- En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de un compuesto de 5-ASA oral.

En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de un tratamiento oral con corticoesteroides. En algunas modalidades, el corticoesteroide es prednisona, por ejemplo, prednisona a una dosis  $\leq 20$  mg/día o un esteroide equivalente. En algunas modalidades, el corticoesteroide es budesonida, por ejemplo, a una dosis  $\leq 9$  mg/día o un esteroide equivalente.

5 En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de un agente inmunosupresor. En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de azatioprina. En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de 6-mercaptopurina.

10 En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de un probiótico. En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de Culturelle. En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de *Saccharomyces boulardii*.

En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de un antidiarreico. En algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de loperamida. En 15 algunas modalidades, el individuo asimismo se administra una dosis terapéutica de difenoxilato con atropina.

Se ha demostrado que los agonistas del receptor S1P que tienen actividad agonista sobre el receptor S1P<sub>1</sub> inducen rápida y reversiblemente linfopenia (asimismo denominada disminución de linfocitos periféricos (PLL), Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 3351-3355, 2004). A esto se suma una 20 inmunosupresión clínicamente útil en virtud del secuestro de células T y B en tejido linfoides secundario (ganglios linfáticos y parches de Peyer) y por lo tanto aparte de sitios de inflamación e injertos de órganos (Rosen *et al.* *Immunol. Rev.*, 195: 160-177, 2003; Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8: 1295-1301, 2007). Se piensa que este secuestro de linfocitos, por ejemplo en los ganglios linfáticos, es una consecuencia del antagonismo funcional impulsado por agonistas simultáneos del receptor S1P<sub>1</sub> en células T (con lo 25 que se reduce la capacidad de SIP para movilizar la salida de células T de los ganglios linfáticos) y agonismo persistente del receptor S1P<sub>1</sub> en el endotelio de los ganglios linfáticos (de tal manera que se incrementa la función de barrera frente a la trans migración de linfocitos) (Matloubian *et al.*, *Nature*, 427: 355-360, 2004, Baumruker *et al.*, *Expert Opin.* 16: 283-289, 2007). Se ha informado que el agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> solo es suficiente para conseguir el secuestro de linfocitos (Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279: 13839-1388, 2004) y que esto ocurre sin deterioro de las respuestas inmunes a la infección sistémica (Brinkmann *et al.*, *Transplantation*, 72:764-769, 2001, Brinkmann *et al.*, *Transplant. Proc.*, 33: 530-531, 2001).

Ese agonismo de los receptores S1P<sub>1</sub> endoteliales tiene un papel más amplio en la promoción de la integridad vascular, es soportado por el trabajo que implica el receptor S1P<sub>1</sub> en la integridad capilar en 35 piel de ratón y pulmón (Sanna *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2: 434-441, 2006). La integridad vascular puede estar comprometida por procesos inflamatorios, por ejemplo, como pueden derivarse de la sepsis, traumatismo mayor y cirugía, de manera que conduzca a una lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria (Johan Groeneveld, *Vascul. Pharmacol.*, 39:247-256, 2003).

Un agonista de receptor de S1P ejemplar que tiene actividad agonista sobre el receptor S1P<sub>1</sub> es FTY720 (fingolimod), un agente inmunosupresor que ha sido sometido a ensayos clínicos (Martini *et al.*, *Expert Opin. Investigation Drugs*, 16:505-518, 2007) y fue recientemente aprobado por la FDA para el 40 tratamiento de individuos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y para retrasar la acumulación de discapacidad física. FTY720 actúa como un profármaco que se fosforila *in vivo*; el derivado fosforilado es un agonista para los receptores S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub> y S1P<sub>5</sub> (pero no el receptor S1P<sub>2</sub>) (Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108: 308-319, 2005). Se ha demostrado que FTY720 induce linfopenia rápida e inducida reversiblemente; Hale *et al.*, *Bioorg. Medicina. Chem. Lett.*, 14:3351-335, 2004). A esto se suma una inmunosupresión clínicamente útil en virtud del secuestro de células T y B en tejido linfoides secundario (ganglios linfáticos y parches de Peyer) y por lo tanto aparte de sitios de inflamación e injertos de órganos (Rosen *et al.*, *Immunol. Rev.* 50 160-177, 2003, Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8: 1295-1301, 2007).

En ensayos clínicos, FTY720 provocó un evento adverso (es decir, bradicardia asintomática transitoria) que puede deberse a su agonismo del receptor S1P<sub>3</sub> (Budde *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13: 1073-1083, 2002, Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279: 13839-134848, 2004; Ogawa *et al.*, *BBRC*, 361: 621-628, 2007).

Se ha informado que FTY720 tiene una eficacia terapéutica en al menos: un modelo de rata para miocarditis autoinmune y un modelo de ratón para miocarditis viral aguda (Kiyabayashi *et al.*, *J. Cardiovasc Pharmacol.*, 35: 410-416, 2000; Miyamoto *et al.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37: 1713-1718, 2001); modelos de ratón para enfermedad de colón inflamatoria que incluye colitis (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); un modelo de rata para la glomerulonefritis mesangioproliferativa progresiva (Martini *et al.*, *Am. J. Physiol., Physiol. Renal*, 292: F1761-F1770, 2007); un modelo de ratón para el asma, se sugirió que fuera principalmente a través del receptor S1P<sub>1</sub> sobre la base del trabajo utilizando el agonista del receptor S1P<sub>1</sub> SEW2871 (Idzko *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 116:2935-2944, 2006); un modelo de ratón para la inflamación de las vías respiratorias y la inducción de hiperreactividad bronquial (Sawicka *et al.*, *J. Immunol.*, 171, 6206-6214, 2003); un modelo de ratón para la dermatitis atópica (Kohn *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, 27: 1392-1396, 2004); un modelo de ratón para la lesión por reperusión de isquemia (Kaudel *et al.*, *Transplant. Proc.*, 39: 499-502, 2007); un modelo de ratón para el lupus eritematoso sistémico (SLE) (Okazaki *et al.*, *J. Rheumatol.*, 29: 707-716, 2002, Herzinger *et al.*, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 8: 329-336, 2007); modelos de rata para la artritis reumatoide (Matsuura *et al.*, *Int. J. Immunopharmacol.*, 22:323-331, 2000, Matsuura *et al.*, *Inflamm. Res.*, 49: 404-410, 2000); un modelo de rata para uveítis autoinmune (Kurose *et al.*, *Exp. Eye Res.*, 70: 71015, 2000); modelos de ratones para la diabetes tipo I (Fu *et al.*, *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002, Maki *et al.*, *Transplantation*, 74:1684-1668, 2002; Yang *et al.*, *Clinical Immunology*, 107: 30-35, 2003, Maki *et al.*, *Transplantation*, 79:1051-1055, 2005); modelos de ratones para la aterosclerosis (Nofer *et al.*, *Circulation*, 115: 501-508, 2007, Keul *et al.*, *Arterioscler Thromb Vase. Biol.*, 27: 607-613, 2007); un modelo de rata para la reacción inflamatoria cerebral después de una lesión cerebral traumática (TBI) (Zhang *et al.*, *J. Cell. Mol. Med.*, 11:307-314, 2007) y modelos de ratón para la enfermedad de la arteria coronaria del injerto y la enfermedad del injerto contra huésped (GVHD) (Hwang *et al.*, *Circulation*, 100:1322-1329, 1999; Taylor *et al.*, *Blood*, 110: 3480-3488, 2007). Los resultados *in vitro* sugieren que FTY720 puede tener una eficacia terapéutica para enfermedades inflamatorias relacionadas con amiloide- $\beta$  incluyendo enfermedad de Alzheimer (Kaneider *et al.*, *FASEB J.*, 18: 309-311, 2004). Se ha informado que la KRP-203, un agonista del receptor S1P que tiene actividad agonista sobre el receptor S1P<sub>1</sub>, tiene eficacia terapéutica en un modelo de rata para miocarditis autoinmune (Ogawa *et al.*, *BBRC*, 361: 621-628, 2007). Usando el agonista del receptor S1P<sub>1</sub> SEW2871, se ha demostrado que el agonismo de los receptores S1P<sub>1</sub> endoteliales impide las interacciones proinflamatorias de monocito/endotelio en el endotelio vascular diabético tipo I (Whetzel *et al.*, *Circ. Res.*, 99:731-739, 2006) y protege la vasculatura contra las interacciones de monocito/endotelio mediadas por TNF $\alpha$  (Bolick *et al.*, *Arterioscler, Thromb, Vasc. Biol.*, 25: 976-981, 2005).

Además, se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) en ratas y ratones, un modelo para esclerosis múltiple humana (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.* 20:16-24 de 2004, Kataoka *et al.*, *Cellular & Molecular Immunology*, 2: 439-448, 2005, Brinkmann *et al.*, *Pharmacology & Therapeutics*, 115: 84-105, 2007; Baumruker *et al. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007, Balatoni *et al.*, *Brain Research Bulletin*, 74: 307-316, 2007). Además, se ha encontrado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para la esclerosis múltiple en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de Fase II para la esclerosis múltiple recidivante-remitente, se encontró que FTY720 reducía el número de lesiones detectadas por resonancia magnética (MRI) y actividad de la enfermedad clínica en individuos con esclerosis múltiple (Kappas *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 355: 1124-1140, 2006, Martini *et al.*, *Expert Opin. Investigations Drugs*, 16: 50510518, 2007, Zhang *et al.*, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7:845-850, 2007; Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115: 84-105, 2007). Se han descrito ensayos clínicos de fase III con FTY720 en individuos con esclerosis múltiple remitente-recidivante (Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007, Baumruker *et al.*, *Expert. Opin.* 2007, Dev *et al.*, *Pharmacology and Therapeutics*, 117: 77-93, 2008).

FTY720 asimismo se ha informado que tiene actividad antiviral. Se han presentado datos específicos en el modelo de ratón de virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), en el que los ratones fueron infectados con Armstrong o la cepa clon 13 de LCMV (Premenko-Lanier *et al.*, *Nature*, 454, 894, 2008).

Se ha informado que FrY720 altera la migración de células dendríticas infectadas con *Francisella tularensis* al nódulo linfático mediastínico, reduciendo de este modo la colonización bacteriana del mismo. *Francisella tularensis* se asocia con tularemia, infección ulceroglandular, infección respiratoria y una enfermedad tifoidea (E. Bar-Haim *et al.*, *PLoS Pathogens*, 4 (11): e1000211, publicado el 21 de noviembre de 2008; info:doi/10.1371/journal.ppat.1000211, 2008).

Asimismo se ha informado recientemente que una dosis alta a corto plazo de FTY720 redujo rápidamente los infiltrados oculares en la uveoretinitis autoinmune experimental. Cuando se administró en las primeras etapas de la inflamación ocular, FTY720 previno rápidamente el daño de la retina. Se informó que FTY720 no sólo impidió la infiltración de órganos diana, sino que asimismo redujo la infiltración existente (Raveney *et al.*, *Arch. Ophthalmol.*, 126(10), 1390, 2008).

Se ha informado que el tratamiento con FTY720 alivió la osteoporosis inducida por ovariectomía en ratones reduciendo el número de osteoclastos maduros unidos a la superficie ósea. Los datos aportaron pruebas de que el SIP controlaba el comportamiento migratorio de los precursores de osteoclastos, regulando dinámicamente la homeostasis mineral ósea (Ishii *et al.*, *Nature*, publicación en línea avanzada, 8 de febrero de 2009, doi:10.1038/nature07713).

El agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> se ha implicado en la mejora de la supervivencia de las células progenitoras de los oligodendrocitos. La supervivencia de las células progenitoras de oligodendrocitos es un componente requerido del proceso de remielinización. Se considera que la remielinización de las lesiones de esclerosis múltiple favorece la recuperación de las recaídas clínicas (Miron *et al.*, *Ann. Neural*, 63: 611071, 2008, Coelho *et al.*, *J. Pharmacol., Exp. Ther.*, 323: 635, 2007, Dev *et al.*, *Pharmacology and Therapeutics*, 117: 77-93, 2008). Asimismo se ha demostrado que el receptor S1P<sub>1</sub> desempeña un papel en la mitogénesis de células progenitoras de oligodendrocitos inducida por factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Jung *et al.*, *Glia*, 55: 1656-1667, 2007).

Asimismo se ha informado que el agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> media la migración de células madre neurales hacia zonas dañadas del sistema nervioso central (SNC), incluso en un modelo de lesión de médula espinal en rata (Kimura *et al.*, *Stem Cells*, 25:115-124, 2007).

El agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> se ha implicado en la inhibición de la proliferación de queratinocitos (Sauer *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279: 38471-38479, 2004), en consonancia con los informes de que el S1P inhibe la proliferación de queratinocitos (Kim *et al.*, *Cell Signal*, 16: 891095, 2004). La hiperproliferación de queratinocitos en la entrada del folículo piloso, que puede bloquearse posteriormente y una inflamación asociada son factores patogénicos significativos del acné (Koreck *et al.*, *Dermatology*, 206: 96-105, 2003; Webster, *Cutis*, 76 (2 Suppl): 4-7, 2005).

Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en la inhibición de la angiogénesis patológica, tal como la que puede ocurrir en el desarrollo del tumor. Se piensa que la inhibición de la angiogénesis por FTY720 implica el agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> (Oo *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 282: 9082-9089, 2007; Schmid *et al.*, *J. Cell Biochem.*, 101: 259-270, 2007). Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para inhibir el crecimiento tumoral primario y metastásico en un modelo de ratón de melanoma (LaMontagne *et al.*, *Cancer Res.*, 66: 221-231, 2006). Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en un modelo de ratón para carcinoma hepatocelular metastásico (Lee *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 11: 84588466, 2005).

Se ha reportado que la administración oral de FTY720 a ratones bloqueó potentemente la permeabilidad vascular inducida por VEGF, un proceso importante asociado con angiogénesis, inflamación y estados patológicos tales como sepsis, hipoxia y crecimiento de tumores sólidos (T Sanchez *et al.*, *J. Biol Chem.*, 278 (47), 47281-47290, 2003).

La ciclosporina A y FK506 (inhibidores de la calcineurina) son fármacos utilizados para prevenir el rechazo de los órganos trasplantados. Aunque son eficaces para retrasar o suprimir el rechazo de trasplante, se sabe que los inmunosupresores clásicos como la ciclosporina A y FK506 producen varios efectos secundarios indeseables incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad de la célula y molestias gastrointestinales. Existe una necesidad insatisfecha en el trasplante de órganos para un inmunosupresor sin estos efectos secundarios que sea eficaz como monoterapia o en combinación con un inmunosupresor clásico para inhibir la migración de, por ejemplo, células T reactivas al aloantígeno al tejido injertado, prolongando de este modo la supervivencia del injerto.

Se ha demostrado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en el rechazo de trasplantes tanto en monoterapia como en combinación sinérgica con un inmunosupresor clásico, incluyendo ciclosporina A, FK506 y RAD (un inhibidor de mTOR). Se ha demostrado que, a diferencia de los inmunosupresores clásicos, la ciclosporina A, FK506 y RAD, FTY720 tienen eficacia para prolongar la supervivencia del injerto sin inducir inmunosupresión general, y se cree que esta diferencia en la acción del fármaco es relevante para el sinergismo observado para la combinación (Brinkmann *et al.*, *Transplant Proc.*, 33: 53010531, 2001, Brinkmann *et al.*, *Transplantation*, 72: 76410769, 2001).

Se ha informado que el agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en modelos de aloinjertos de piel de ratón y de rata (Lima *et al.*, *Transplant Proc.*, 36: 1015-1017, 2004, Yan *et al.*, *Bioorg. & Med Chem. Lett.*, 16: 3679-3683, 2006). Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Suzuki *et al.*, *Transpl. Immunol.*, 4: 252-255, 1996). Se ha informado que FTY720 actúa sinérgicamente con la ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto de piel de rata (Yanagawa *et al.*, *J. Immunol.*, 160: 5493-5499, 1998) para actuar sinérgicamente con la ciclosporina A y con FK506 para prolongar la supervivencia del aloinjerto cardíaco de rata y para actuar sinérgicamente con ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto renal canino y la supervivencia del aloinjerto renal de mono (Chiba *et al.*, *Cell Mol. Biol.*, 3: 11-19, 2006). KRP-203, se ha descrito que un agonista del receptor S1P<sub>1</sub> tiene una eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto de piel de rata y ambos como monoterapia y en combinación sinérgica con ciclosporina A en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Shimizu *et al.*, *Circulation*, 111: 222-229, 2005). Asimismo se ha descrito que la KRP-203 tiene eficacia terapéutica en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF, un profármaco para el cual el metabolito activo es ácido micofenólico, un inhibidor de la biosíntesis de purina) para prolongar la supervivencia del aloinjerto tanto



en un modelo de aloinjerto renal de rata como en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Suzuki *et al.*, *J. Heart Lung Transplant*, 25: 302-209, 2006; Fujishiro *et al.*, *J. Heart Lung Transplant*, 25: 825-833, 2006). Se ha informado que un agonista del receptor S1P<sub>1</sub>, AUY954, en combinación con una dosis subterapéutica de RAD001 (Certican/Everolimus, un inhibidor de mTOR) puede prolongar la supervivencia del aloinjerto cardíaco de rata (Pan *et al.*, *Chemistry & Biology*, 13: 1227-1234, 2006). En un modelo de aloinjerto de intestino delgado de rata, se ha reportado que FTY720 actúa sinérgicamente con ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto de intestino delgado (Sakagawa *et al.*, *Transpl. Immunol.*, 13: 161-168, 2004). Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en un modelo de injerto de islote de ratón (Fu *et al.*, *Transplantation*, 73: 1425-1430, 2002; Liu *et al.*, *Microsurgery* 27: 300-304, 2007) y en un estudio usando células de islotes humanos para no evidenciar el efecto perjudicial sobre la función de islotes humanos (Truong *et al.*, *American Journal of Transplantation*, 7: 2031-2038, 2007).

Se ha informado que FTY720 reduce el comportamiento nociceptivo en el modelo de lesión nerviosa preservada para dolor neuropático que no depende de la síntesis de prostaglandinas (O. Costu *et al.*, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 12(3), 995-1004, 2008).

Se ha informado que FTY720 perjudica el inicio de la hipersensibilidad de contacto murino (CHS). La transferencia adoptiva de células de nódulos linfáticos inmunizados de ratones tratados con FTY720 durante la fase de sensibilización era virtualmente incapaz de inducir respuesta de CHS en receptores (D. Nakashima *et al.*, *J. Investigative Dermatology* (128(12), 2833-2841, 2008).

Se ha reortado que la administración oral profiláctica de FTY720 (1 mg/kg, tres veces a la semana), evitó completamente el desarrollo de la miastenia gravis experimental (EAMG) en ratones C57BL/6 (T. Kohono *et al.*, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(4), 736-739, 2005).

En una modalidad, la presente invención abarca compuestos que son agonistas del receptor S1P<sub>1</sub> que tienen selectividad sobre el receptor S1P<sub>3</sub>. Utilizando un enfoque químico combinado con ratones nulos de receptor S1P<sub>1</sub>, Sanna *et al.* reportaron que la bradicardia sostenida fue inducida por agonistas inmunosupresores receptores SIP no selectivos en ratones de tipo salvaje, pero se abolió en ratones SIP<sub>1</sub><sup>-/-</sup> mientras que un agonista selectivo para S1P<sub>1</sub> no produjo bradicardia. Por lo tanto, sugiriendo que el receptor S1P<sub>3</sub>, y no el receptor S1P<sub>1</sub>, era responsable de la bradicardia (Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279: 13839-13848, 2004). Por lo tanto, un agonista del receptor S1P<sub>1</sub> selectivo sobre al menos el receptor S1P<sub>3</sub> tiene ventajas sobre las terapias actuales en virtud de una ventana terapéutica mejorada, permitiendo una mejor tolerabilidad con dosis más altas y mejorando de esta manera la eficacia como terapia. La presente invención abarca el Compuesto 1 (y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables) que es un agonista del receptor SIP<sub>1</sub> y no ha presentado o sustancialmente ninguna bradicardia en ratas Sprague-Dawley® macho (ver el documento WO2010/011316, Ejemplo 9).

Se realizó un estudio de fase 1 con el Compuesto 1 con dosificación única a 0,1 mg, 0,35 mg, 1 mg, 3 mg y 5 mg. El compuesto 1 se administró como la sal de L-arginina. Las dosis más bajas de 0,1 mg a 3 mg fueron bien toleradas por sujetos con sólo eventos adversos menores reportados, los más comunes fueron dolor de cabeza y dermatitis de contacto. Se observó una reducción de la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis en todas las dosis >0,35 mg, sin embargo, no se notificaron eventos adversos relacionados con la bradicardia a dosis inferiores a la dosis de 5 mg. Se observaron efectos adversos limitantes de la dosis a la dosis de 5 mg, y 3 (50%) sujetos experimentaron 4 EA de bradicardia con bloqueo auriculoventricular de primer o segundo grado, lo que resultó en la interrupción de la escalada de la dosis. La dosis máxima tolerada en el estudio fue de 3 mg. No hubo muertes ni eventos adversos graves en el estudio.

No hubo otros problemas de seguridad clínicamente significativos con respecto a signos vitales, ECG, pruebas de función pulmonar, oftalmoscopia, o pruebas clínicas de laboratorio con la excepción de los efectos farmacológicos esperados sobre los recuentos de linfocitos de sangre periférica. La dosificación a los 3 y 5 mg indujo una disminución sensible a la dosis en el número absoluto de células B de sangre periférica, células T, células NK y todos los subconjuntos de células T excepto las células TEM. Los recuentos totales de linfocitos sanguíneos periféricos (PBL) se redujeron de 2 a 4 horas después de la dosificación, alcanzando un nadir a la hora 8 que persistió durante 24 horas con recuperación a la línea de base durante los siguientes 4 días. Los recuentos de PBL se redujeron en ~40% y ~55% a los niveles de dosis de 3 mg y 5 mg. Las células TEM no expresan CCR7 y son capaces de recircular independientemente de la expresión del receptor S1P. Por lo tanto, estos hallazgos son consistentes con los efectos farmacodinámicos anticipados de los agonistas del receptor S1P en estudios preclínicos y en seres humanos (Gergely *et al.*, *Br J Pharmacol* 167 (5): 1035-1047, 2012; Brossard *et al.*, *Br J Clin Pharmacol* 2013 Abr 18. doi:10.1111 bcp.12129. [Publicación electrónica antes de la versión impresa].

Los agonistas de los receptores S1P<sub>1</sub> son útiles para tratar o prevenir afecciones en las cuales la supresión del sistema inmunitario o el agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> se encuentran en el extremo inferior

del receptor S1P<sub>1</sub>, tales como enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, rechazo de trasplantes, enfermedades y trastornos autoinmunes, enfermedades y trastornos inflamatorios y afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular o que se relacionan con angiogénesis tal que puede ser patológica.

- 5 En una modalidad, la presente invención abarca compuestos que son agonistas del receptor S1P<sub>1</sub> que tienen buenas propiedades físicas totales y actividades biológicas y que tienen una eficacia que es sustancialmente al menos la de los compuestos previos con actividad en el receptor S1P<sub>1</sub>.

Los agonistas de los receptores S1P<sub>1</sub> son útiles para tratar o prevenir las condiciones en las cuales es necesaria la supresión del sistema inmune o agonismo del receptor S1P<sub>1</sub>, tales como enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, rechazo de trasplantes, enfermedades y trastornos autoinmunes, condiciones inflamatorias agudas y crónicas), cáncer y afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular o que están asociadas con angiogénesis tal como puede ser patológica (por ejemplo, como puede ocurrir en la inflamación, desarrollo de tumores y aterosclerosis). Tales condiciones en las cuales la supresión del sistema inmune o agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> está en orden incluyen enfermedades y trastornos mediados por linfocitos; condiciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular; enfermedades y trastornos autoinmunes; enfermedades y trastornos inflamatorios (por ejemplo, afecciones inflamatorias agudas y crónicas); rechazo agudo o crónico de las células; injertos de tejidos o de órganos sólidos; artritis, incluyendo artritis psoriásica y artritis reumatoide; diabetes, incluyendo diabetes tipo I; enfermedad desmielinizante, incluida la esclerosis múltiple; lesión por isquemia-reperfusión, incluyendo lesión isquémica-reperfusión renal y cardíaca; enfermedad inflamatoria de la piel, incluyendo psoriasis, dermatitis atópica y acné; enfermedad hiperproliferativa de la piel, incluyendo acné; enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; lupus eritematoso sistémico; asma; uveítis; miocarditis; alergia; aterosclerosis; Inflamación del cerebro, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y reacción inflamatoria cerebral después de una lesión cerebral traumática; espondilitis anquilosante; enfermedad del sistema nervioso central, incluyendo lesión de la médula espinal o infarto cerebral; angiogénesis patológica, incluyendo lo que puede ocurrir en el crecimiento tumoral primario y metastásico; artritis reumatoide; retinopatía diabética, aterosclerosis; cáncer; enfermedad pulmonar crónica; lesión pulmonar aguda; síndrome de enfermedad respiratoria aguda; septicemia y similares. Además, los agonistas del receptor S1P<sub>1</sub> son útiles para tratar infecciones microbianas e infecciones o enfermedades virales.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es seleccionado de: una enfermedad o trastorno mediada por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno inflamatorio, espondilitis anquilosante, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, diabetes tipo I, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, lesión isquémica-reperfusión miocárdica y acné.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es una enfermedad o trastorno mediados por linfocitos.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> se selecciona de una infección o enfermedad microbiana y una infección o enfermedad viral.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es una enfermedad o trastorno autoinmune.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es una enfermedad o trastorno inflamatorio.

45 En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la espondilitis anquilosante.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la cirrosis biliar.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es cáncer.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la psoriasis.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la artritis psoriásica.

50 En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la artritis reumatoide.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la enfermedad de Crohn.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es el rechazo de trasplante.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es esclerosis múltiple.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es lupus eritematoso sistémico. En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es enfermedad inflamatoria intestinal (IBD).

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la colitis ulcerosa. En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es colitis ulcerosa moderada a severamente activa.

- 5 En algunas modalidades, el trastorno asociado a l receptor S1P<sub>1</sub> es colitis ulcerosa moderadamente activa. En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es colitis ulcerosa severamente activa. En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P<sub>1</sub> es colitis ulcerosa ligera a moderadamente activa. En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la colitis ulcerativa ligeramente activa.

- 10 En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la diabetes tipo I.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la nefropatía hipertensiva.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la glomerulosclerosis.

En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es la lesión por reperusión de isquemia miocárdica.

- 15 En algunas modalidades, el trastorno asociado al receptor S1P<sub>1</sub> es acné.

Asimismo se proporciona el uso de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- 25 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), el tratamiento comprende prescribir y/o administrar al individuo el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- 35 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg de Compuesto 1, en el que el individuo ha demostrado una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta o intolerancia de al menos uno de los agentes seleccionados de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNFα y antagonistas de integrina.

- 45 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar del Compuesto 1, una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg de Compuesto 1, en el que el individuo había demostrado una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta a, o intolerancia de al menos uno de un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNFα y antagonistas de integrina.

- 50 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo en ayunas que necesita de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente

aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo en ayunas que necesita, de una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo en ayunas que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) seleccionado de una enfermedad o trastorno mediada por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno inflamatorio, espondilitis anquilosante, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, enfermedad sistémica Lupus eritematoso, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, diabetes tipo I, nefropatía hipertensiva, glomerulosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y acné, comprendiendo el tratamiento prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg de Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) seleccionado de: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, enfermedad o trastorno inflamatorio, espondilitis anquilosante, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa, la diabetes tipo I, la nefropatía hipertensiva, glomerulosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y acné, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo el Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección o enfermedad microbiana y una infección o enfermedad vírica, comprendiendo el tratamiento prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección o enfermedad microbiana y una infección o enfermedad vírica, comprendiendo el tratamiento prescribir y/o administrar al compuesto individual 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que

necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

5 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

10 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración del compuesto individual 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

15 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe aquí.

20 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración del compuesto individual 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

25 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en la presente invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la espondilitis anquilosante, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

30 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la espondilitis anquilosante, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

35 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cirrosis biliar, incluyendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

40 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cirrosis biliar, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a

aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 2 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1 o una o más dosis farmacéuticamente aceptables, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis psoriásica, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis psoriásica, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al Compuesto individual 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente

aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del compuesto individual 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que lo , una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del rechazo de trasplante, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del rechazo de trasplante, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto individual 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en la presente invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal,

hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

5 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

10 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la colitis ulcerosa, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

15 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la colitis ulcerosa, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

20 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

25 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

30 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de colitis ulcerosa activa moderada a severamente, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

35 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de colitis ulcerosa moderada a severamente activa, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

40 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo I, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

45 Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente



aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo I, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribiendo y/o administrando a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la nefropatía hipertensiva, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la nefropatía hipertensiva, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glomeruloesclerosis, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glomeruloesclerosis, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la lesión de isquemia-reperusión miocárdica, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la lesión de isquemia-reperusión miocárdica, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración del Compuesto 1 individual, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del acné, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona el uso del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del acné, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis,

cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- 5 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, para uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), el tratamiento que comprende prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a  
10 aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, para uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), el tratamiento comprende prescribir y/o administrar al compuesto individual 1, o una sal, hidrato o solvato  
15 farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- 20 Asimismo se proporciona un compuesto que ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o  
25 una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, en el que el individuo había demostrado una respuesta inadecuada a la pérdida de respuesta o intolerancia de al menos uno de los agentes seleccionados de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNFα y antagonistas de integrina.

- 30 Asimismo se proporciona un compuesto que es ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración de la misma a un individuo que necesita, una o más dosis, cada una de  
35 las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables, del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, en el que el individuo ha demostrado una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta o intolerancia de al menos uno del agente seleccionado de 5-aminoalcalilatos orales, corticoesteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNFα antagonistas de integrina  
40

- Asimismo se proporciona un compuesto que es ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un  
45 trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración de un medicamento a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- 50 Asimismo se proporciona un compuesto que es ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración de un medicamento a un individuo que necesita, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego  
55 prescribir y/o administrar a un individuo en ayunas que necesita una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- 60 Asimismo se proporciona un compuesto que es ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [*b*]indol-3-il)acético (Compuesto 1) o una sal, hidrato y solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en la presente invención, para uso

en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) seleccionado de: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmune, espondilitis anquilosante, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diabetes tipo I, nefropatía hipertensiva, glomerulosclerosis, lesión de isquemia-reperfusión miocárdica y acné, el tratamiento comprende prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, tal como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) seleccionado de: una enfermedad o trastorno mediada por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno inflamatorio, espondilitis anquilosante, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, diabetes tipo I, nefropatía hipertensiva, glomerulosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y acné, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1, o de una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por linfocitos, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por linfocitos, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo en necesidad de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en la presente invención, para uso en un procedimiento de tratamiento de una infección o enfermedad microbiana y una infección o enfermedad viral, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables, del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección o enfermedad microbiana y una infección o enfermedad viral, comprendiendo el tratamiento prescribir y/o administrar al individuo el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe en la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad

equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

5 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

10 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

15 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en la presente invención, para uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

20 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en la presente invención, para uso en un procedimiento de tratamiento de espondilitis anquilosante, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

25 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la espondilitis anquilosante, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

30 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en la presente, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la cirrosis biliar, incluyendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

35 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la cirrosis biliar, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

40 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente

aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato y solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la psoriasis, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la psoriasis, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, para uso en un procedimiento de tratamiento de artritis psoriásica, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la artritis psoriásica, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la artritis reumatoide, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la artritis reumatoide, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Crohn, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de lupus eritematoso sistémico, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.
- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.
- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.
- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe en la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la colitis ulcerosa, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.
- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de colitis ulcerosa, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.
- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.
- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita, de una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita, una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg de Compuesto.
- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento de colitis ulcerosa moderada a severamente activa, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.
- Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento de colitis ulcerosa moderada a severamente activa, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita de una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la

dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente.

- 5 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la diabetes de tipo I, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

- 10 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la diabetes de tipo I, comprendiendo el tratamiento prescribir y/o administrar al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- 15 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la nefropatía hipertensiva, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

- 20 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la nefropatía hipertensiva, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- 25 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de glomerulosclerosis, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

- 30 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de glomerulosclerosis, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego prescribir y/o administrar a un individuo que necesita una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

- 35 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la lesión de isquemia-reperfusión miocárdica, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o la administración a un individuo que necesita, de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

- 40 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe aquí, para uso en un procedimiento de tratamiento de la lesión de isquemia-reperfusión miocárdica, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del compuesto individual 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y después prescribir y/o administrar a un individuo que

necesita, una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

5 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento del acné, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración a un individuo que necesita de una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1, como se describe en la presente invención.

10 Asimismo se proporciona un compuesto que es el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento del acné, comprendiendo el tratamiento la prescripción y/o administración al individuo del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, una o más dosis, cada una de las cuales es menor a la dosis estándar, durante un primer periodo de tiempo y luego  
15 prescribir y/o administrar a un individuo que necesita de una dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato del mismo y, opcionalmente,  
20 uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Asimismo se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una dosis inicial del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato del mismo, opcionalmente, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son excesivamente perjudiciales para el receptor de los mismos.

25 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato del mismo, se administra como un producto químico crudo o puro, por ejemplo como un polvo en la formulación de cápsulas.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato del mismo, se formula como una composición farmacéutica que comprende además uno o más vehículos  
30 farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquier procedimiento adecuado, típicamente mezclando uniformemente el (los) compuesto (s) activo (s) con líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y luego, si es necesario, formando la mezcla resultante en una forma deseada.

35 Los excipientes convencionales, tales como aglutinantes, rellenos, agentes humectantes aceptables, lubricantes y disgregantes de formación de tabletas se pueden usar en tabletas y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas o aceitosas y jarabes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que se puede reconstituir con agua u otro  
40 vehículo líquido adecuado antes de su uso. Se pueden añadir aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes y aromatizantes y colorantes a las preparaciones líquidas. Las formas de dosificación parenteral se pueden preparar resolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilizando el filtro de la solución antes de llenar y sellar un vial o ampolla adecuadamente. Estos son sólo algunos ejemplos  
45 de los muchos procedimientos apropiados bien conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación.

Los compuestos descritos aquí se pueden formular en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados,  
50 fuera de los mencionados aquí, son conocidos en la técnica; Por ejemplo, ver Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro et al.)

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación, insuflación o por un parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una velocidad controlada presentando  
55 el fármaco para su absorción de una manera eficiente con un mínimo de degradación del fármaco. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa de respaldo impermeable, un adhesivo único sensible a la presión y una capa protectora desprendible con un revestimiento desprendible. Un experto en la técnica entenderá y apreciará las técnicas apropiadas para fabricar un parche transdérmico



eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional, se pueden colocar así en forma de formulaciones farmacéuticas y dosis unitarias de los mismos y en tal forma se pueden utilizar como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas llenas con el mismo, todos para uso oral; en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosificación diaria que se va a utilizar.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o suspensiones, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con ligantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábica, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa sódica y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo asimismo se puede administrar por inyección como una composición en la cual, por ejemplo, se puede usar solución salina, dextrosa o agua como vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, pastillas, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que asimismo pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegradores de tabletas o materiales de encapsulación.

En los polvos, el soporte es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En tabletas, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta a la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades de porcentaje variable del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede ser de 0,5 a aproximadamente 90 por ciento del compuesto activo. Sin embargo, un experto en la técnica sabría cuántas cantidades fuera de este rango son necesarias. Los vehículos adecuados para polvos y comprimidos incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" incluye la formulación del compuesto activo con material encapsulante como soporte que proporciona una cápsula en la cual el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que está por lo tanto en asociación con el mismo. De forma similar, se incluyen sellos y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas se pueden usar como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma (por ejemplo, mediante agitación). La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y posteriormente se solidifica.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pessarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del ingrediente activo vehículos tales como se conocen en la técnica siendo apropiados.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas de inyección parenteral se pueden formular como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser asimismo una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se utilizan convencionalmente aceites

fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede utilizar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono-o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular de esta manera para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampulas, jeringas precargadas, dosis con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el  
10 ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización a partir de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.

Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes  
15 adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión bien conocidos.

20 Asimismo se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

25 Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

Los ungüentos y las cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general asimismo contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

30 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base aromatizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

35 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, una pipeta o un aerosol. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de una o varias dosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto se puede llevar a cabo por el individuo que administra un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización, esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de una bomba atomizadora de pulverización de dosificación.

40 La administración al tracto respiratorio asimismo se puede conseguir por medio de una formulación de aerosol en la cual el ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado. Si los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticas que los contienen se administran como aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales, por inhalación), esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando un pulverizador, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, Un inhalador graduado o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la  
45 administración de los compuestos de la presente invención como un aerosol se pueden preparar por procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica. Se pueden utilizar soluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención o una sal, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas, por ejemplo, utilizando aditivos usuales (por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados), mejoradores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, si es apropiado, propelentes habituales (por ejemplo, dióxido de carbono, CFC, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano y similares). El aerosol puede contener asimismo convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar  
50 proporcionando una válvula dosificada.

En las formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de 10 micras o menos. Un tal tamaño de partícula se puede obtenerse por medios conocidos en la

técnica, por ejemplo por micronización. Cuando se desea, se pueden utilizar formulaciones adaptadas para obtener una liberación sostenida del ingrediente activo.

Alternativamente, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco (por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP)). Convenientemente, el portador de polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria (por ejemplo, cápsulas, cartuchos) como para gelatina o blísteres de los cuales el polvo se puede administrar por medio de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampullas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, sello o pastilla de los mismos, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

En algunas modalidades, las composiciones son comprimidos o cápsulas para administración oral. En algunas modalidades, las composiciones son líquidos para administración intravenosa.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen un procedimiento para producir una composición farmacéutica para terapia de combinación que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades de compuestos descritas en la presente invención, junto con al menos un agente farmacéutico conocido como se describe en la presente invención y un fármaco aceptable.

Se observa que cuando se usan agonistas del receptor S1P<sub>1</sub> como ingredientes activos en una composición farmacéutica, éstos no están destinados para su uso solamente en seres humanos, sino asimismo en otros mamíferos no humanos. De hecho, los avances recientes en el área de la sanidad animal requieren que se considere el uso de agentes activos, tales como los agonistas del receptor S1P<sub>1</sub>, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con el receptor S1P<sub>1</sub> en animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, etc.) y en el ganado (por ejemplo, vacas, pollos, peces, etc.). Los expertos en la materia son fácilmente reconocidos por comprender la utilidad de tales compuestos en tales configuraciones.

Asimismo se proporciona un paquete de valoración para permitir el cumplimiento de un régimen de cambio de dosis de medicamento durante un período de tiempo para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>), en el que el medicamento es ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil) benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, el empaque comprende:

un primer número de unidades diarias de una composición farmacéutica que comprende una dosis inicial del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a aproximadamente 1 mg o menos del Compuesto 1, y

un segundo número de unidades diarias de una composición farmacéutica que comprende una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un paquete de valoración para permitir el cumplimiento de un régimen de dosificación cambiante de medicamento durante un período de tiempo para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, en el que el medicamento es ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, el empaque comprende:

un primer número de unidades diarias de una composición farmacéutica que comprende una dosis inicial del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,5 mg o menos del Compuesto 1, y

un segundo número de unidades diarias de una composición farmacéutica que comprende una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, está en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 mg del Compuesto 1.

Asimismo se proporciona un kit que comprende un paquete de valoración como se describe en el presente documento, e instrucciones que indican que el medicamento se debe administrar a un individuo que necesite tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>).

Asimismo se proporciona un procedimiento para tratar un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) que comprende proporcionar un kit como se describe en la presente invención

a un individuo que necesita.

Otras modalidades incluyen las modalidades descritas en los siguientes Ejemplos, que no se deben interpretar como limitantes de ninguna manera.

## EJEMPLOS

### 5 EJEMPLO 1

Las formulaciones compuestas de cápsulas de gelatina dura de liberación inmediata que contenían una sal de L-arginina del Compuesto 1 se prepararon como se muestra en la Tabla 1.

**TABLA 1**

	Formulación				
	0,1 mg	0,35 mg	0,5mg	1mg	2mg
Sal de L-arginina del Compuesto 1 (mg/cápsula)	0,14	0,48	0,69	1,38	2,76
Peso de la cápsula vacía (mg)*	38,0	61,0	61,0	61,0	61,0
Peso objetivo de la cápsula total (mg)**	38,14	61,48	61,69	62,38	63,76
Peso aproximado. Basado en la especificación de la cápsula					
** Peso teórico total calculado combinando los pesos de relleno y de la cápsula vacía					

- 10 Asimismo se prepararon formulaciones placebo compuestas de cápsulas de gelatina dura que contenían celulosa microcristalina como se muestra en la Tabla 2.

**TABLA 2**

	Placebo para 0,1 mg	Placebo para 0,35 mg y 1 mg	Placebo para 0,5 mg, 1 mg y 2mg
Celulosa microcristalina-Avicel PH102 (mg/cápsula)*	0,0	0,0	1,0*
Peso de la cápsula vacía (mg) **	38,0	61,0	61,0
Peso objetivo de la cápsula total (mg)***	38,0	61,0	62,0
* Peso aproximado $\pm$ 15%			
**Peso aproximado. Basado en la especificación de la cápsula			
*** Peso teórico total calculado combinando pesos de llenado y cápsula vacía			

### EJEMPLO 2

- 15 Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, secuencial, ascendente, de dosis múltiples para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la sal de L-arginina del Compuesto 1 administrado a sujetos adultos sanos. Este estudio fue diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de la sal de L-arginina del Compuesto 1.

- 20 Las Tablas 3 y 4 a continuación proporcionan un resumen de los datos demográficos por grupo de tratamiento y un análisis más detallado de la población de seguridad.

**TABLA 3**

## ES 2 995 737 T3

	Placebo	0,7mg	1,35 mg	2,0mg	0,35 mg, 2,0mg	0,5 mg, 3,0mg
No. de sujetos aleatorizados	10	10	10	10	10	10
No. (%) de sujetos en la población de seguridad <sup>a</sup>	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)
No.(%) de sujetos que completaron el estudio"	10 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (90,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)
No.(%) de sujetos que se retiraron temprano del estudio <sup>a</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Retiro del consentimiento informado	0	0	1 (100,0%)	0	0	0
<sup>a</sup> El número de sujetos del grupo en cada columna se utiliza como denominador para los cálculos de porcentaje.						

**TABLA 4**

	Placebo (N=10)	0,7 mg (N=10)	1,35 mg (N=10)	2,0mg (N=10)	0,35 mg, 2,0mg (N=10)	0,5 mg, 3,0mg (N=10)
Demografía						
Edad (años)						
N	10	10	10	10	10	10
Promedio (DE)	35,6 (7,4)	34,2 (8,8)	31,4 (9,0)	30,1 (7,0)	32,8 (6,0)	29,0 (7,2)
Median	36,0	35,0	29,5	26,5	33,5	27,0
Mi-Max	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%
Grupo de edad						
18-24	<b>1</b> (10,0%)	<b>2</b> (20,0%)	<b>2</b> (20,0%)	<b>1</b> (10,0%)	<b>1</b> (10,0%)	<b>3</b> (30,0%)
25-34	<b>3</b> (30,0%)	<b>2</b> (20,0%)	<b>5</b> (50,0%)	<b>6</b> (60,0%)	<b>5</b> (50,0%)	<b>4</b> (40,0%)
35-45	<b>6</b> (60,0%)	<b>6</b> (60,0%)	<b>3</b> (30,0%)	<b>3</b> (30,0%)	<b>4</b> (40,0%)	<b>3</b> (30,0%)
Raza						
Blanca	<b>8</b> (80,0%)	<b>7</b> (70,0%)	<b>8</b> (80,0%)	<b>7</b> (70,0%)	<b>6</b> (60,0%)	<b>3</b> (30,0%)

# ES 2 995 737 T3

Negra o afroamericana	2 (20,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)
Asiática	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Indios de América o Nativos de Alaska	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)
Etnia						
Hispanica o latina	6 (60,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)
No hispanica o latina	4 (40,0%)	7 (70,0%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	7 (70,0%)	5 (50,0%)
Género						
Hombre	2 (20,0%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)	4 (40,0%)
Mujer	8 (80,0%)	5 (50,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	5 (50,0%)	6 (60,0%)
Peso (kg)						
N	10	10	10	10	10	10
Promedio (DE)	75,7 (8,7)	79,6 (14,2)	73,9 (12,9)	74,4 (17,3)	78,2 (12,1)	79,1 (9,4)
Media	76,3	82,7	73,2	73,1	76,2	79,8
Min-Max	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%
Altura (cm)						
N	10	10	10	10	10	10
Promedio (DE)	160,6 (10,6)	166,0 (8,4)	165,4 (9,0)	166,0 (12,2)	169,2 (9,0)	169,0 (6,4)
Median	161,0	165,3	162,0	165,8	168,3	168,5
Min-Max	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 (kg/m2)						
N	10	10	10	10	10	10
Promedio (DE)	29,5 (3,8)	28,9 (4,5)	26,9 (3,1)	27,0 (5,8)	27,2 (2,1)	27,7 (2,2)

Media	29,9	29,8	27,3	26,0	27,4	27,9
Min-Max	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%

La cohorte 1 se dosificó con 0,7 mg (administrando dos formulaciones de 0,35 mg) durante 21 días.

5 La cohorte 2 se dosificó con 1-35 mg (administrando tanto una formulación de 0,35 mg como una formulación de 1 mg) durante 21 días. La cohorte 3 se dosificó con 2,0 mg durante 21 días. La cohorte 4 se dosificó con 0,35 mg durante 7 días y luego con 2,0 mg durante 14 días. La cohorte 5 se dosificó con 0,5 durante 7 días y luego con 3,0 mg (administrando tanto una formulación de 1 mg como una formulación de 2 mg) durante 14 días.

10 Se realizaron las siguientes evaluaciones de seguridad: exámenes físicos con oftalmoscopia, pruebas clínicas de laboratorio (química sérica, coagulación y análisis de orina), signos vitales, telemetría continua (ECG de 12 derivaciones), ECG de seguridad, pruebas de función pulmonar (PFT), electroforesis (SPEP) e inmunolectroforesis en suero (IEP) y notificación de eventos adversos.

15 La sal de L-arginina del compuesto 1 se toleró en todos los niveles de dosis. Los eventos adversos más comunes incluyeron dermatitis de contacto y leucopenia, seguido de estreñimiento, diarrea, náuseas y dolor abdominal. La dermatitis de contacto observada es consistente con lo que se observa generalmente con la cinta adhesiva de los electrodos de ECG utilizados en el estudio y no ocurre con más frecuencia en el grupo de tratamiento. La mayoría de los eventos adversos fueron leves. No hubo otros problemas de seguridad clínicamente significativos con respecto a los signos vitales, ECG, PFT, oftalmoscopia, o pruebas clínicas de laboratorio. No se interrumpieron los sujetos debido a un evento adverso. No se produjeron SAE ni muertes durante el estudio.

20 No se encontró bloqueo cardíaco de segundo grado. Tres sujetos desarrollaron bloqueo auriculoventricular nuevo (no presente antes de la dosificación): 1 sujeto en el grupo placebo, 1 sujeto en el grupo con 2 mg y 1 sujeto en el grupo con 0,5, 3 mg. Un sujeto (dosis de 1,35 mg) presentó resultados de prueba de función pulmonar ligeramente anormalmente reproducible (NCS) (FEV1 por debajo del 80%, FVC) después de la dosis.

25 Dos sujetos tuvieron pruebas de función hepática post-tratamiento (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) <2X superior a la normal (ULNN) ligeramente anormales no clínicamente significativas después de tratamiento: 1 sujeto en el grupo con 2 mg y 1 sujeto en 0,5 escalando a 3 mg del grupo.

30 No se encontraron cambios clínicamente significativos respecto a los hallazgos basales en los hallazgos oftalmoscópicos en el examen. La Figura 1 muestra los recuentos de linfocitos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad. La Figura 2 muestra los recuentos de neutrófilos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad. La Tabla 5 muestra un resumen del cambio porcentual desde el valor basal al día 21 en los linfocitos ( $10^3/\mu\text{l}$ ): población de seguridad.

**TABLA 5**

Parámetro		Línea de base	En tratamiento	Cambio en porcentaje desde la línea de base		
Tratamiento	N	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (EE)	Media	Min, Max
Placebo	10	1,81 (0,44)	1,86 (0,31)	5,08 (4,24)	7,67	-17,39 a 23,08
0,7 mg	10	1,82 (0,46)	1,06 (0,28)	-41,03 (3,19)	-40,37	-55,56 a -23,08
1,35 mg	9	2,03 (0,83)	0,89 (0,32)	-53,43 (4,74)	-51,85	-68,75 a -30,77

2,0mg	10	2,05 (0,61)	0,62 (0,18)	-68,81 (2,60)	-69,44	-80,00 a -55,56
0,35, 2,0 mg	10	1,93 (0,45)	0,62 (0,18)	-67,34 (2,13)	-67,54	-77,27 a -57,14
0,5, 3,0 mg	10	1,90 (0,60)	0,62 (0,25)	-66,16 (3,40)	-65,02	-85,19 a -53,85

Nota: La línea de base fue la última media antes de la primera dosis.

La Tabla 6 muestra un resumen del cambio desde la línea de base en el valor mínimo para la post-dosis (día 1 a día 28) en la frecuencia cardíaca (BPM): población de seguridad. Ver también la figura 3.

TABLA 6

Parámetro		Línea de base	En tratamiento	Cambio desde la línea de base		
Tratamiento	N	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (EE)	Media	Mín, máx
<b>Valor mínimo para post-dosis (Día 1 al Día 28) en el ritmo cardíaco (BPM)</b>						
Placebo	10	61,20 (9,73)	56,50 (5,99)	-4,70 (2,17)	-2,00	-17,00 a 4,00
0,7 mg	10	59,70 (3,89)	54,20 (4,05)	-5,50 (0,95)	-5,00	-12,00 a - 1,00
1,35 mg	10	60,60 (6,62)	54,40 (4,09)	-6,20 (1,91)	-5,00	-18,00 a 3,00
2,0mg	10	59,30 (4,72)	51,00 (4,78)	-8,30 (1,40)	-7,50	-16,00 a -3,00
0,35, 2,0 mg	10	62,60 (12,14)	52,00 (4,74)	-10,60 (3,51)	-7,00	-35,00 a 3,00
0,5, 3,0 mg	10	61,10 (3,93)	53,80 (4,73)	-7,30 (1,33)	-6,50	-14,00 a -2,00

Nota: La línea de base se definió como mínimo valores pre-dosis.

5

La Tabla 7 muestra un resumen del cambio desde la línea de base en el valor mínimo para la d post-dosis (día 1 a día 28) en la presión arterial sistólica (mmHg): población de seguridad.

TABLA 7

Parámetro		Línea de base	En tratamiento	Cambio desde la línea base		
Tratamiento	N	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (EE)	Media	Mín, Máx



Valor mínimo para la post-dosis (Día 1 al Día 28) en BP sistólica (mmH )						
Placebo	10	104,90 (4,84)	95,40 (6,19)	-9,50 (1,75)	-8,00	-23,00 a -3,00
0,7 mg	10	105,80 (8,24)	96,10 (7,72)	-9,70 (1,57)	-9,50	-16,00 a - 1,00
1,35 mg	10	109,00 (10,62)	100,10 (8,99)	-8,90 (2,79)	-8,00	-22,00 a 3,00
2,0mg	10	100,60 (8,18)	90,80 (8,73)	-9,80 (1,50)	-9,00	-18,00 a -4,00
0,35, 2,0 mg	10	107,30 (8,60)	94,30 (12,50)	-13,00 (3,03)	-13,00	-28,00 a 0,00
0,5, 3,0 mg	10	101,00 (12,00)	93,20 (8,66)	-7,80 (2,36)	-5,00	-18,00 a 5,00
Nota: La línea e base se definió como mínimo de los valores pre-dosis.						

TABLA 8

Parámetro		Línea de base	En tratamiento	Cambio desde la línea de base		
Tratamiento	N	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (SE)	Media	Mín,Máx
Minimum Value for Post-dose (Day 1 to Day 28) in Diastolic BP (mmH )						
Placebo	10	58,50 (4,97)	52,20 (4,71)	-6,30 (1,44)	-5,50	-13,00 a 1,00
0,7 mg	10	62,10 (8,84)	56,00 (8,31)	-6,10 (1,92)	-6,00	-16,00 a 2,00
1,35 mg	10	58,90 (7,96)	53,70 (4,03)	-5,20 (1,93)	-7,50	-11,00 a 6,00
2,0mg	10	56,50 (5,62)	45,30 (7,42)	-11,20 (1,88)	-9,00	-21,00 a -4,00
0,35, 2,0 mg	10	58,70 (6,48)	50,80 (5,65)	-7,90 (2,00)	-6,00	-19,00 a -1,00
0,5, 3,0 mg	10	56,50 (6,77)	50,20 (4,21)	-6,30 (1,89)	-7,00	-13,00 to 3,00
Nota: La línea de base se definió como mínimo de los valores pre-dosis.						

La Tabla 9 muestra un resumen del cambio en el valor máximo para la dosis posterior (día 1 al día 23)

en la población de seguridad QTc (MS).

TABLA 9

Parámetro		Línea de base	En tratamiento	Cambio desde la línea de base		
Tratamiento	N	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (SE)	Media	Mín, máx
<b>Valor máximo para post-dosis (Día 1 a Día 23) n QTc (MS)</b>						
Placebo	10	416,70 (10,40)	416,10 (14,79)	-0,60 (3,39)	-2,50	-11,00 a 24,00
0,7 mg	10	414,80 (15,90)	418,40 (16,56)	3,60 (2,20)	3,50	-8,00 a 16,00
1,35 mg	10	415,40 (14,65)	423,60 (16,14)	8,20 (3,10)	6,00	-5,00 a 25,00
2,0mg	10	417,20 (6,51)	421,20 (10,61)	4,00 (2,53)	4,50	-8,00 a 13,00
0,35, 2,0 mg	10	411,20 (19,10)	411,10 (19,88)	-0,10 (3,24)	0,50	-19,00 a 17,00
0,5, 3,0 mg	10	419,50 (15,34)	425,10 (13,90)	5,60 (2,18)	5,00	-5,00 a 15,00
Nota: La línea de base se definió como máxima de los valores pre-dosis						

5 En conclusión, el ensayo clínico mostró un efecto dependiente de la dosis sobre la disminución de linfocitos con efecto máximo a dosis de 2 mg. La sal de L-arginina del Compuesto 1 fue bien tolerada en todas las dosis ensayadas.

Otros usos de los procedimientos divulgados resultarán evidentes para los expertos en la técnica basándose, entre otras cosas, en una revisión de este documento de patente.

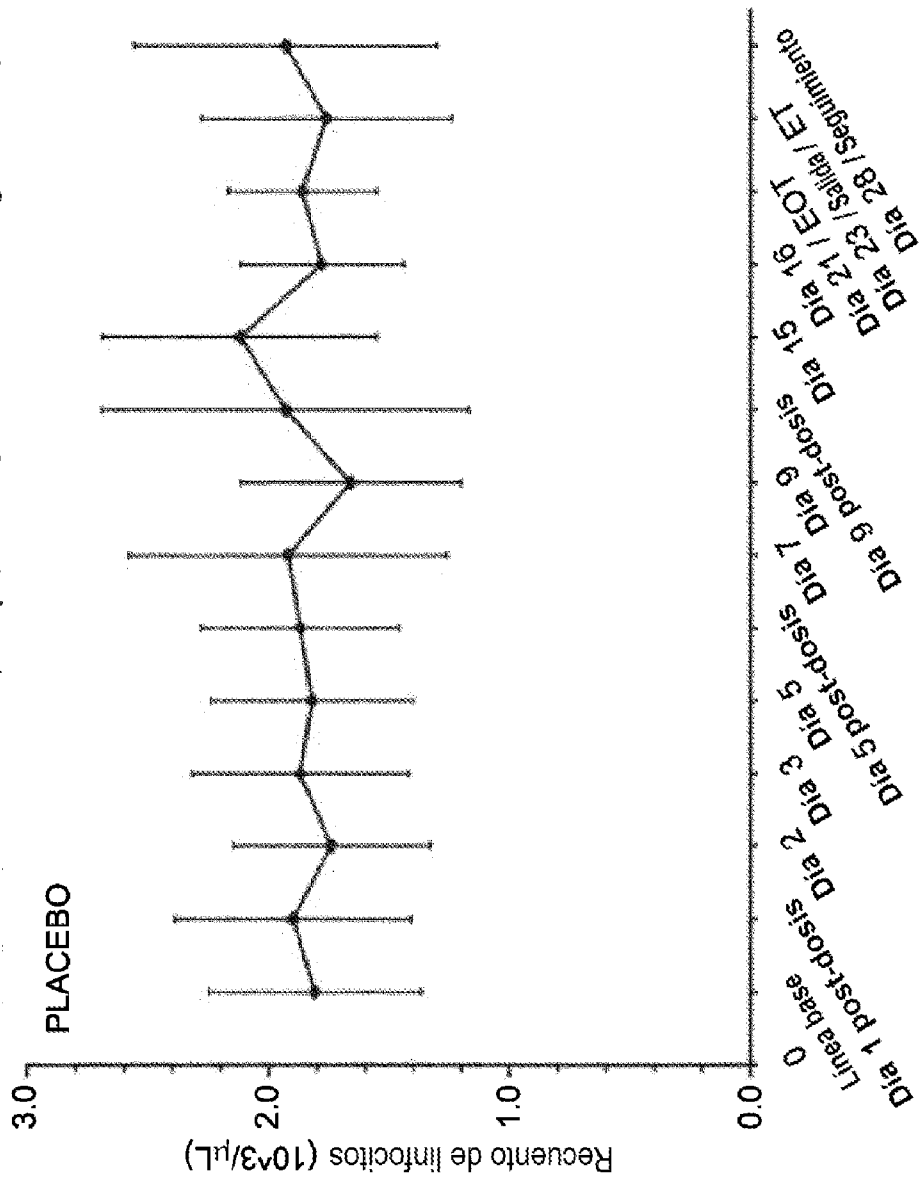
# REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 5 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>),  
comprendiendo el tratamiento administrar a un individuo que lo necesite una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en el que dicha dosis estándar está en una cantidad equivalente a 1,5 a 2,5 mg del Compuesto 1,
- 10 en el que el individuo es un adulto, y  
en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) se selecciona de entre una infección o enfermedad microbiana, una infección o enfermedad viral, una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno inflamatorio, espondilitis anquilosante, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, diabetes tipo I, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y acné.
- 15 2. Un compuesto que es ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 20 para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal,  
comprendiendo el tratamiento administrar una vez al día a un individuo que lo necesite una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en el que dicha cantidad estándar es una cantidad equivalente a 0,5 a 2,5 mg del Compuesto 1,
- 25 y en el que el individuo es un adulto.
3. Un compuesto para uso según la reivindicación 2, en el que la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa.
4. Un compuesto que es ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 30 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>),  
comprendiendo el tratamiento administrar una vez al día a un individuo que lo necesite una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha
- 35 dosis estándar está en una cantidad equivalente a 0,5 a 2,5 mg del Compuesto 1,  
en el que el individuo es un adulto,  
en el que el individuo ha demostrado una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos uno de los agentes seleccionados entre 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, Antagonistas del TNF $\alpha$  y antagonistas de la integrina, o en el que el individuo que los
- 40 necesita es un individuo en ayunas, y  
en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) se selecciona entre una infección o enfermedad microbiana, una infección o enfermedad viral, una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno inflamatorio, espondilitis anquilosante, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide,
- 45 enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, diabetes tipo I, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y acné.
5. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4,  
en el que la dosis estándar es una cantidad equivalente a 1 mg del Compuesto 1.

6. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4,  
en el que la dosis estándar es una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1.
7. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
en el que el tratamiento comprende además la monitorización de los acontecimientos adversos durante  
5 la administración del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  
y opcionalmente, la interrupción o finalización de la administración del Compuesto 1, o una sal, hidrato o  
solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
en el que el tratamiento comprende además la monitorización de la frecuencia cardíaca durante la  
10 administración, la monitorización de la función pulmonar durante la administración o la monitorización de  
la función hepática durante la administración.
9. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
en el que el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se  
administra por vía oral.
- 15 10. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
en el que el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se  
formula como una cápsula o comprimido adecuado para administración oral.
11. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
en el que el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se  
20 selecciona de:  
Compuesto 1;  
una sal de calcio del Compuesto 1; y  
una sal de L-arginina del Compuesto 1.
12. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,  
en el que el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es una  
25 sal de L-arginina del Compuesto 1.
13. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,  
en el que el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es una  
forma cristalina anhidra, no solvatada de una sal de L-arginina del Compuesto 1.
- 30 14. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,  
en el que el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es una  
forma cristalina anhidra, no solvatada del Compuesto 1.
15. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 14,  
en el que la dosis estándar se administra al individuo durante todo el tratamiento.
- 35 16. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 14,  
en el que el tratamiento reduce el recuento de linfocitos en el individuo en al menos un 40%.
17. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16,  
en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) se selecciona entre  
una infección o enfermedad microbiana y una infección o enfermedad viral.
- 40 18. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16,  
en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es espondilitis  
anquilosante.

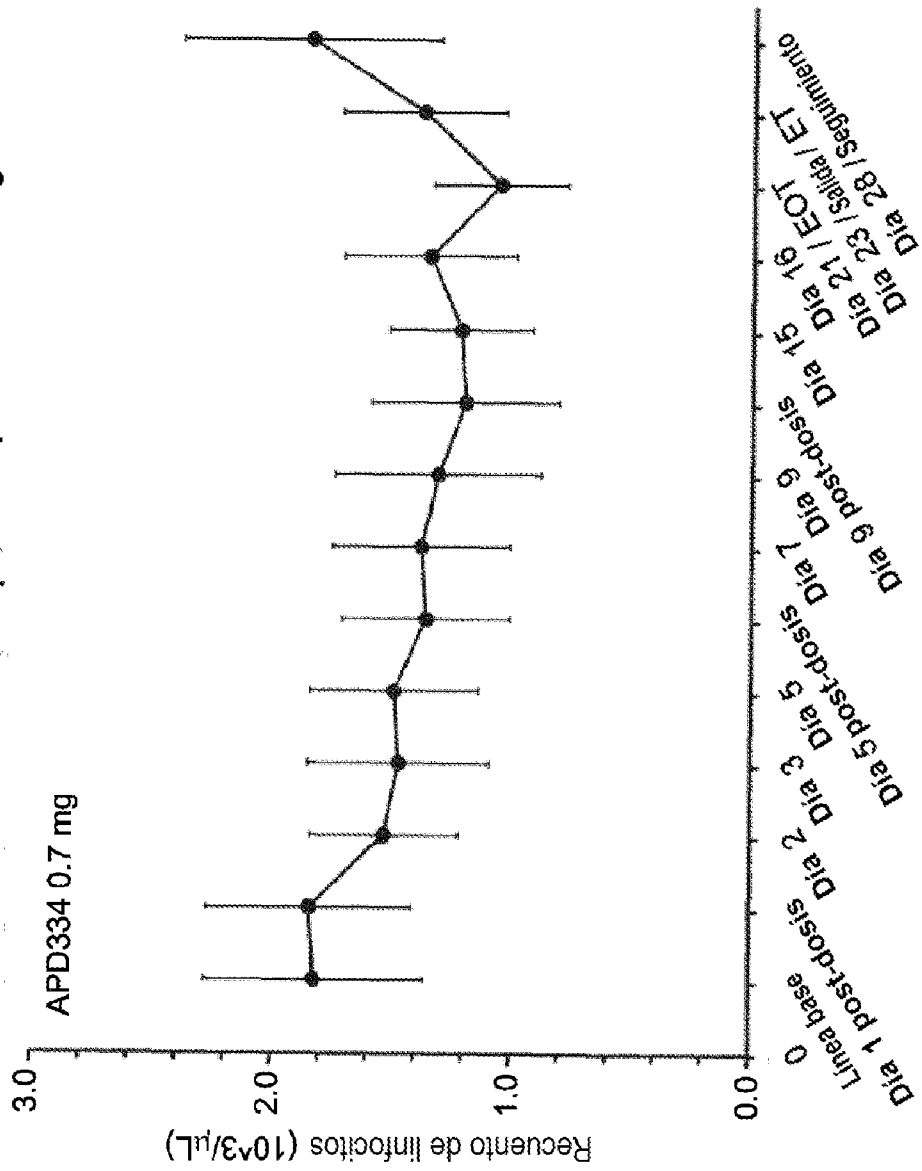
19. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es cirrosis biliar.
20. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es psoriasis.
- 5 21. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es artritis psoriásica.
22. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es artritis reumatoide.
23. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es enfermedad de Crohn.
- 10 24. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es esclerosis múltiple.
25. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es lupus eritematoso sistémico.
- 15 26. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es enfermedad inflamatoria intestinal.
- 20 27. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es colitis ulcerosa.
28. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 16, en el que el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es acné.
29. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que
- 25 el compuesto es una sal de L-arginina del Compuesto 1; la dosis estándar es una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1; y el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es la enfermedad inflamatoria intestinal.
30. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que
- 30 el compuesto es una sal de L-arginina del Compuesto 1; la dosis estándar es una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1; y el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>) es la colitis ulcerosa.

Recuentos de linfocitos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad (Placebo)



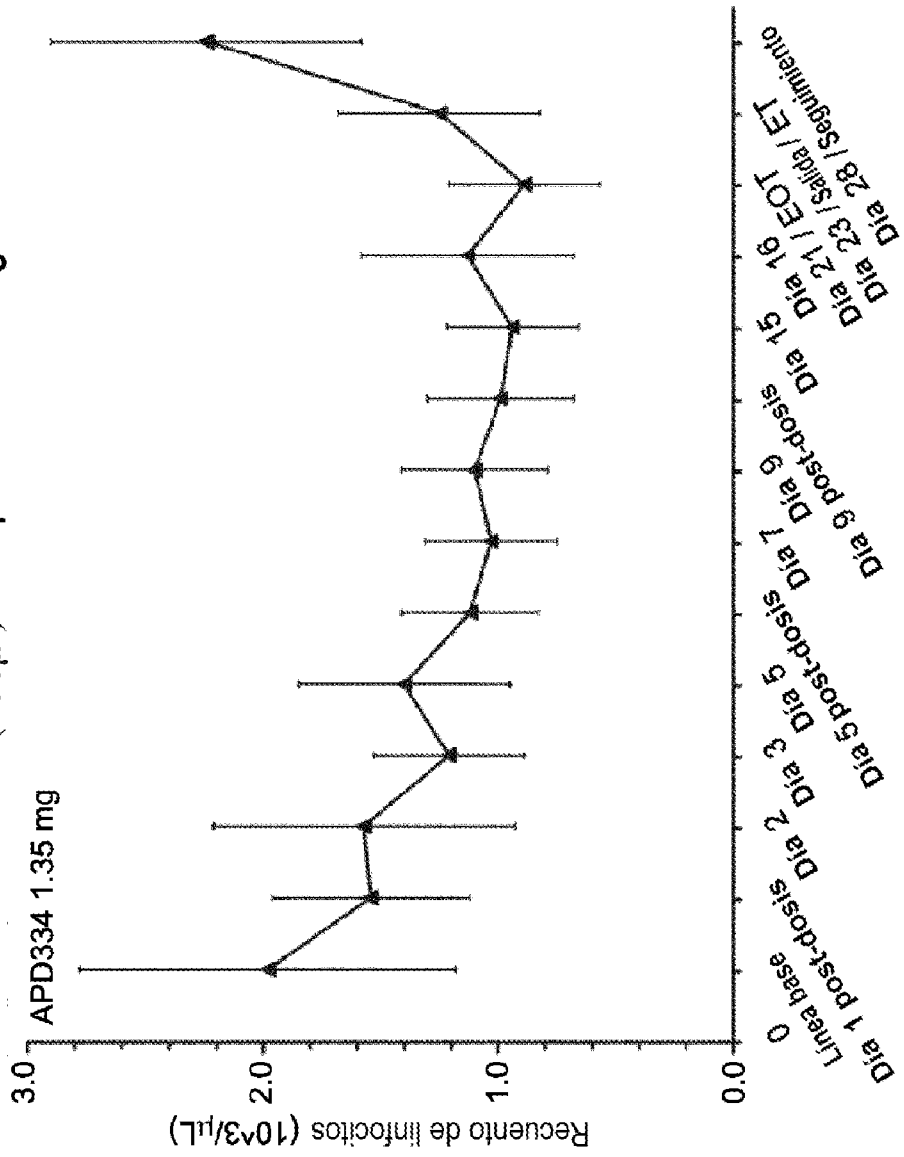
PUNTO DE TIEMPO  
FIGURA 1A

Recuentos de linfocitos observados ( $10^3/\mu\text{L}$ ) en la población de seguridad (APD334 0.7 mg)



PUNTO DE TIEMPO  
FIGURA 1B

Recuentos de linfocitos observados ( $10^3/\mu\text{L}$ ) en la población de seguridad (APD334 1.35 mg)

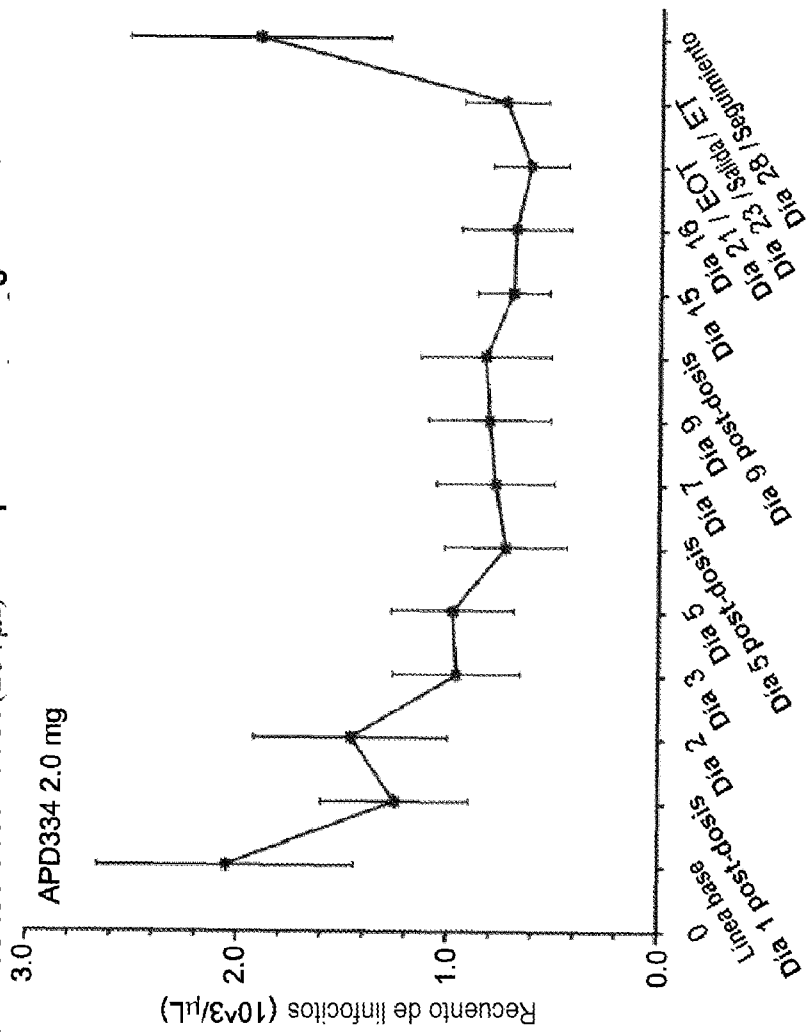


PUNTO DE TIEMPO

FIGURA 1C

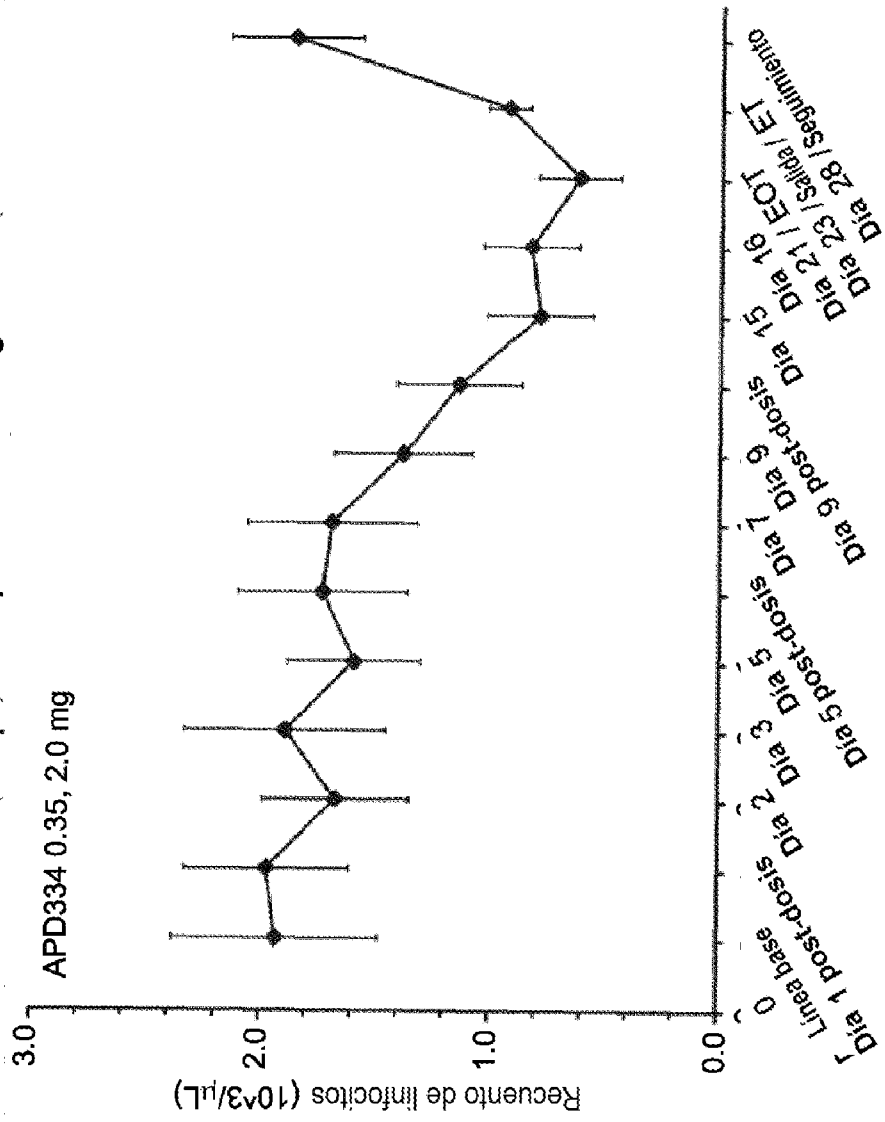


Recuentos de linfocitos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad (APD334 2.0 mg)



PUNTO DE TIEMPO  
FIGURA 1D

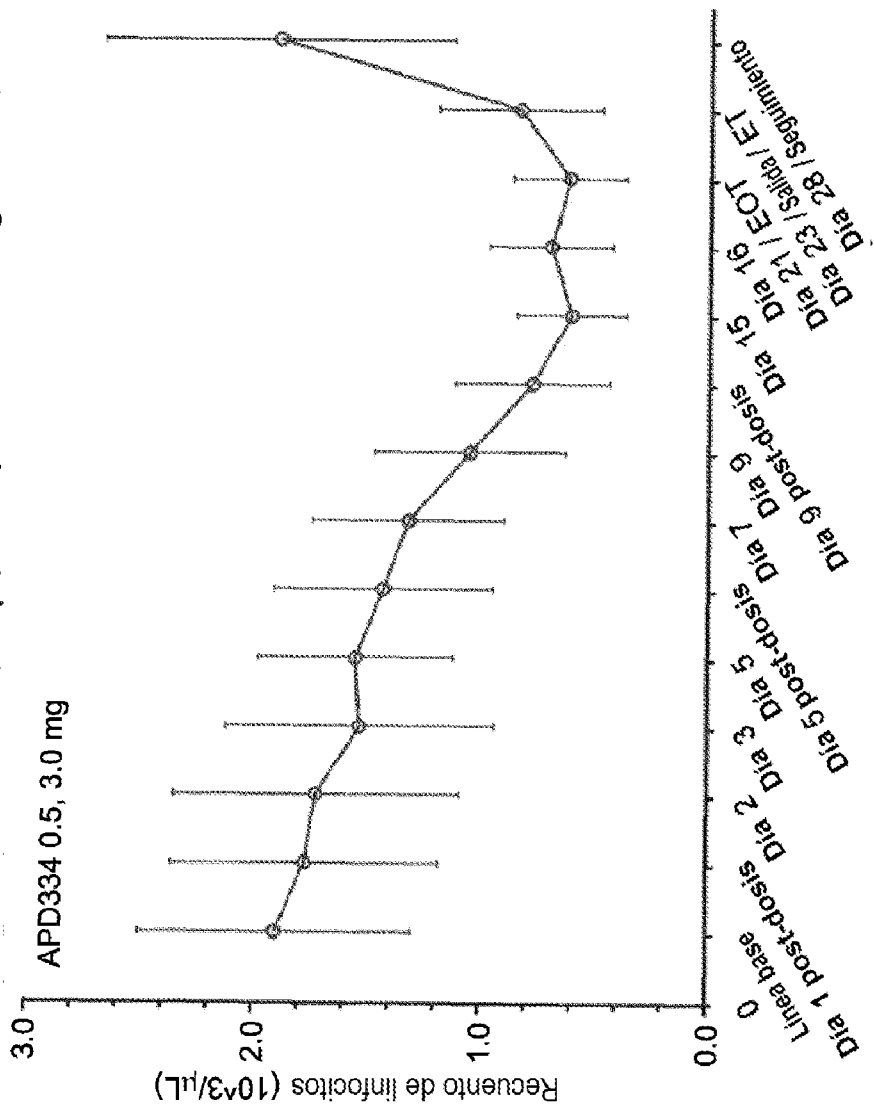
Recuentos de linfocitos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad (APD334 0.35, 2.0 mg)



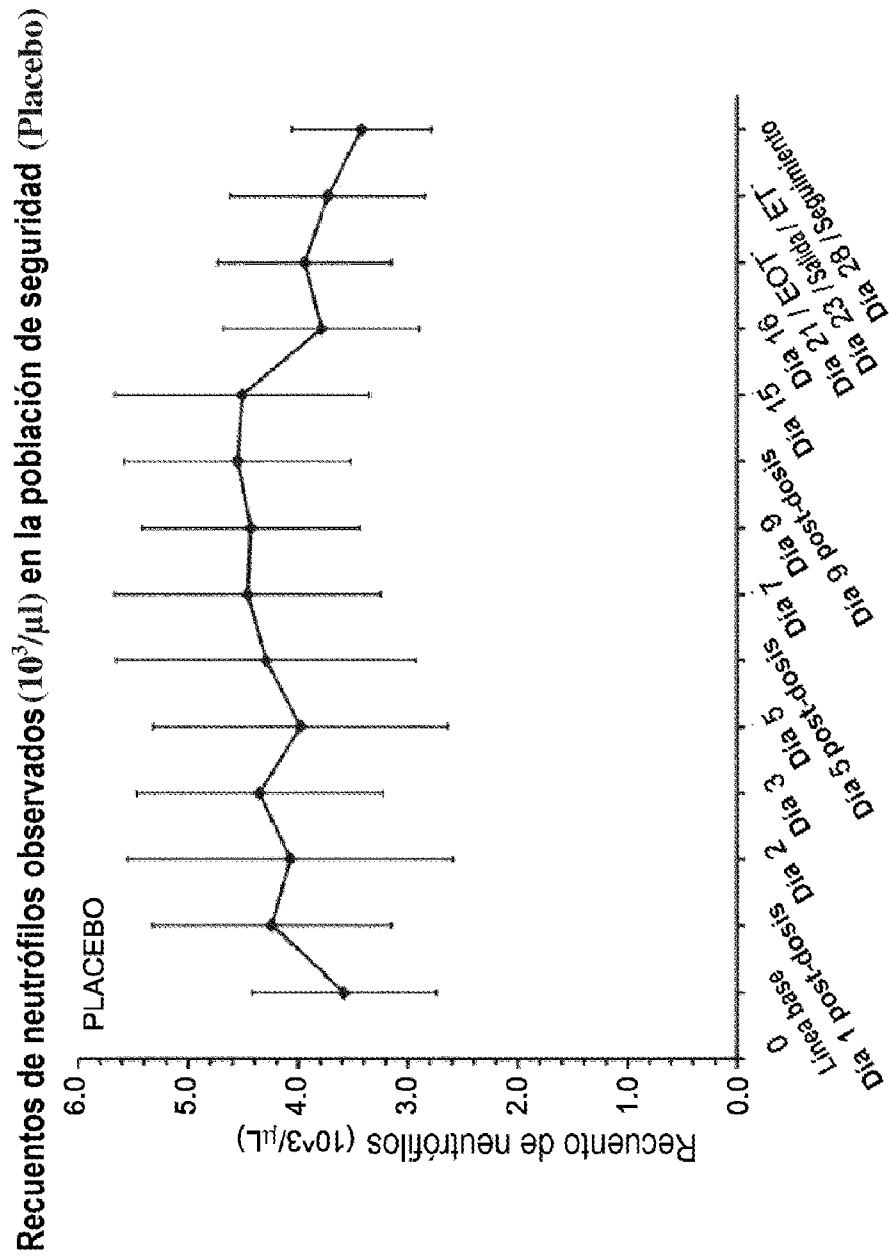
PUNTO DE TIEMPO

FIGURA 1E

Recuentos de linfocitos observados ( $10^3/\mu\text{L}$ ) en la población de seguridad (APD334 0.5, 3.0 mg)

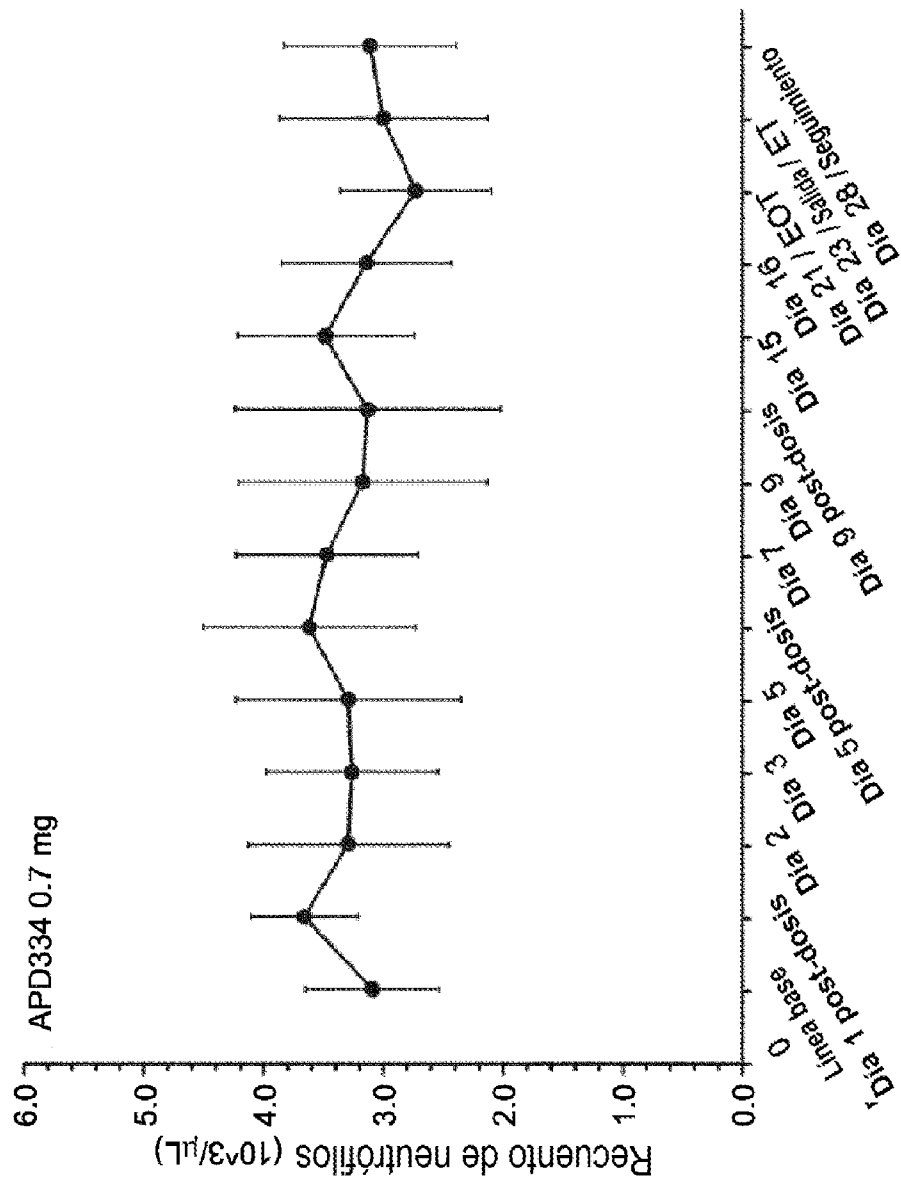


PUNTO DE TIEMPO  
FIGURA 1F



PUNTO DE TIEMPO  
**FIGURA 2A**

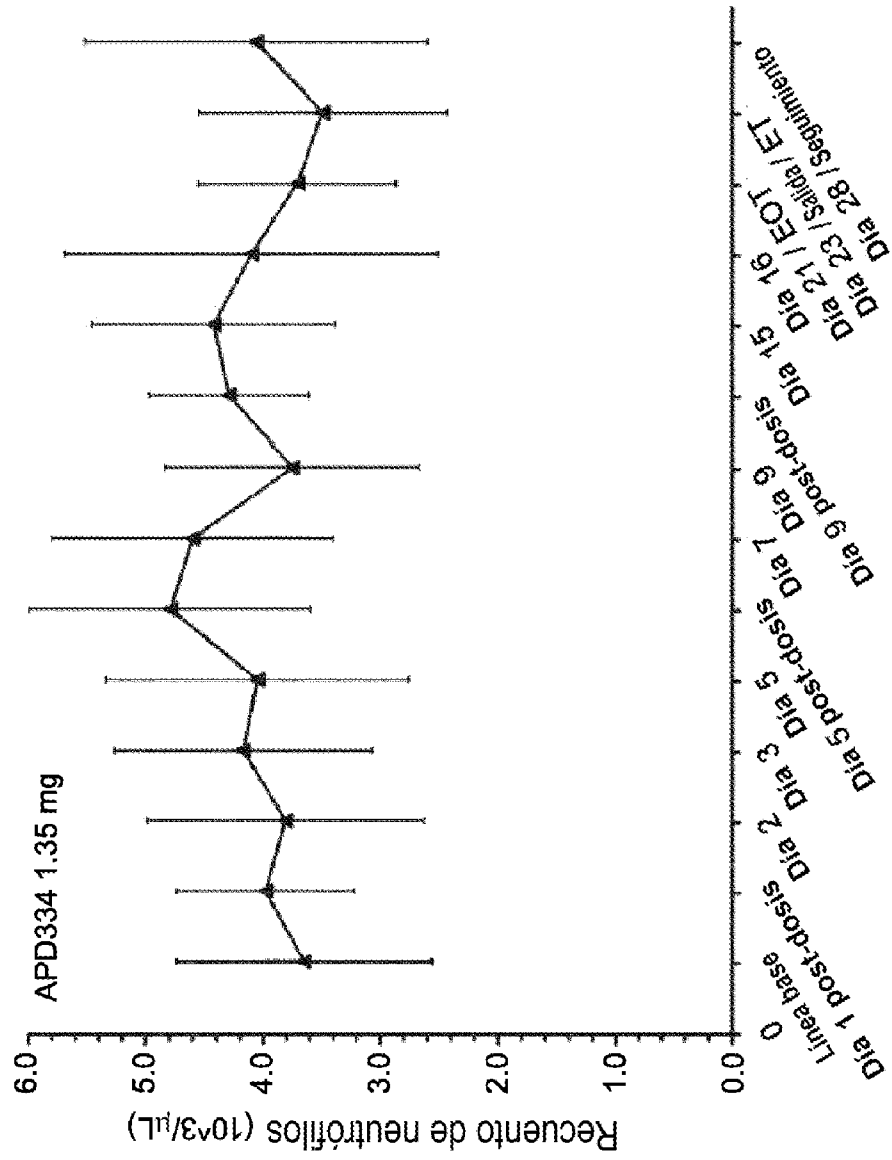
Recuentos de neutrófilos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad (APD334 0.7 mg)



PUNTO DE TIEMPO

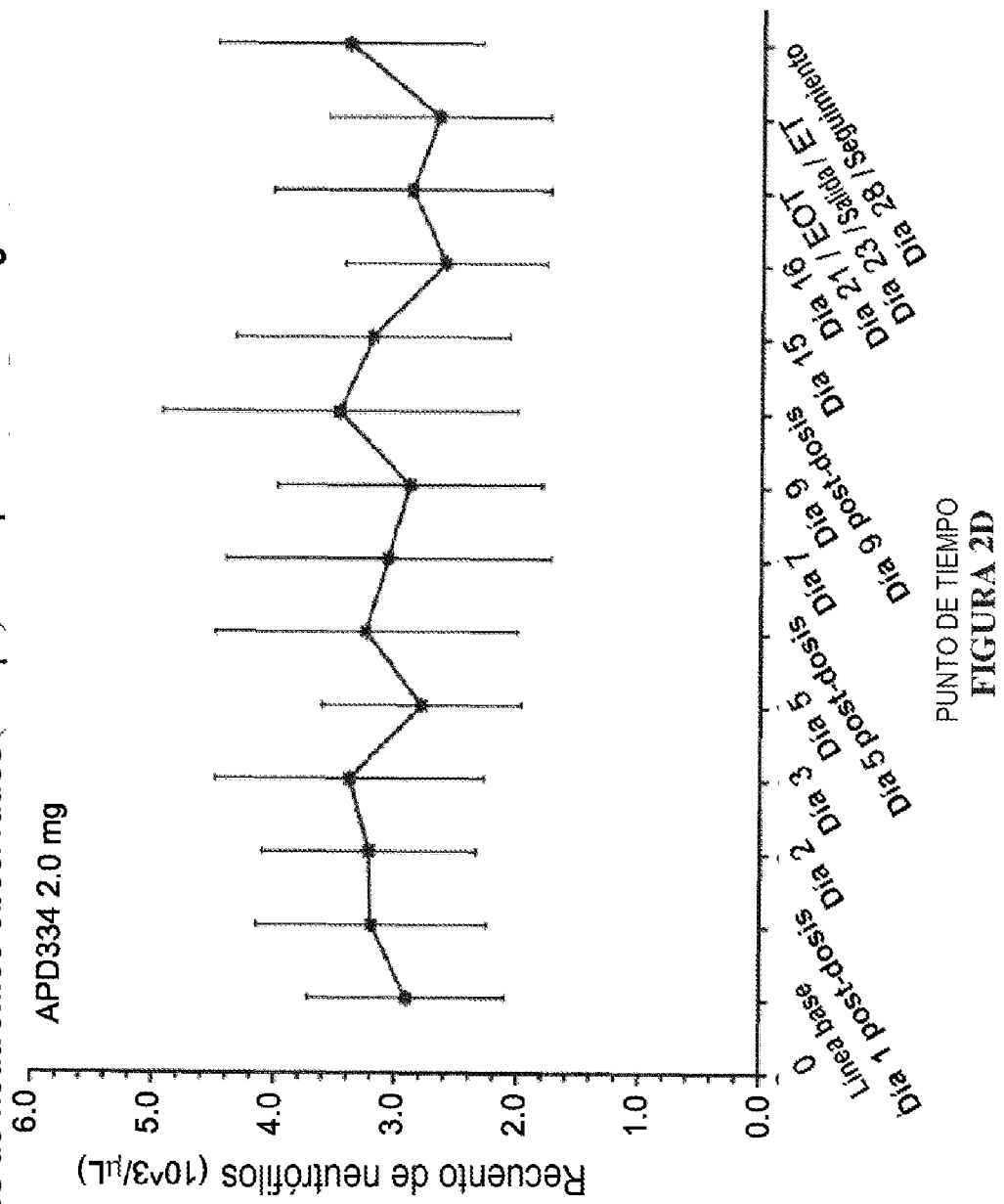
FIGURA 2B

Recuentos de neutrófilos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad (APD334 1.35 mg)

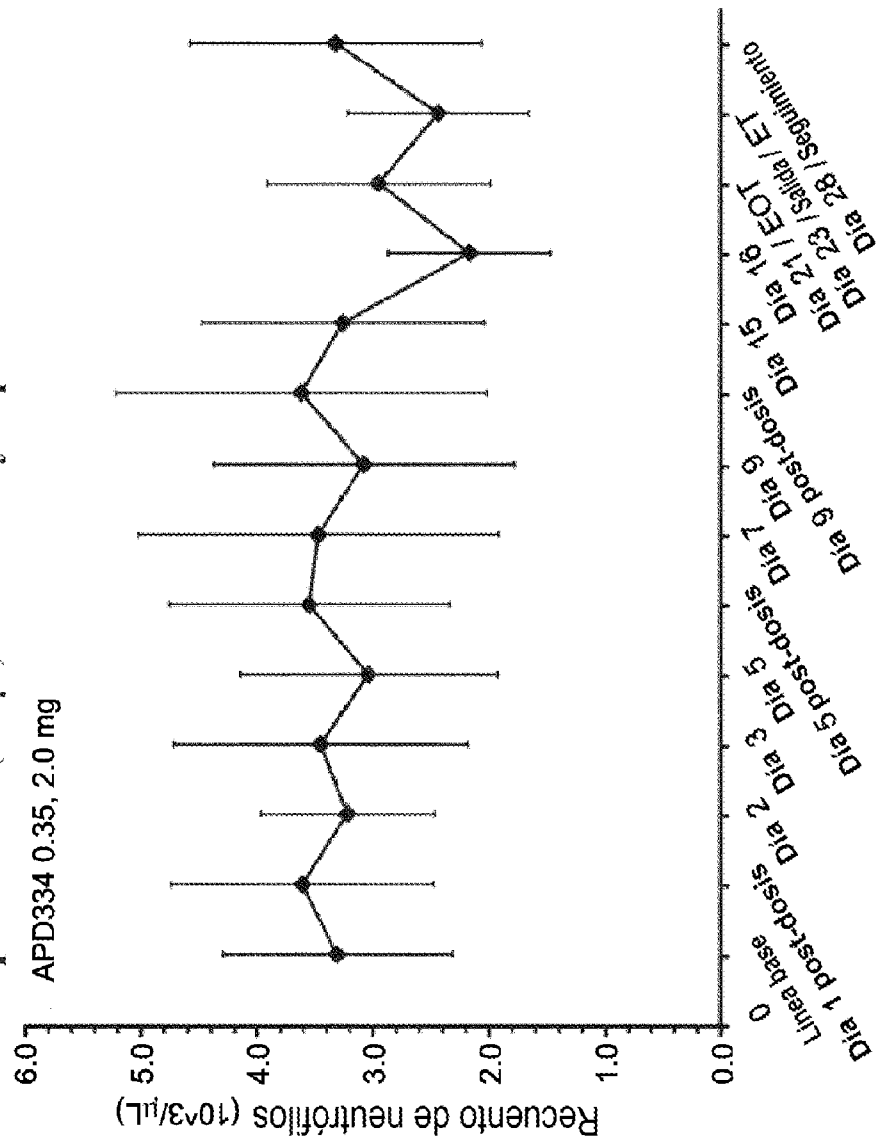


PUNTO DE TIEMPO  
FIGURA 2C

Recuentos de neutrófilos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad (APD334 2.0 mg)



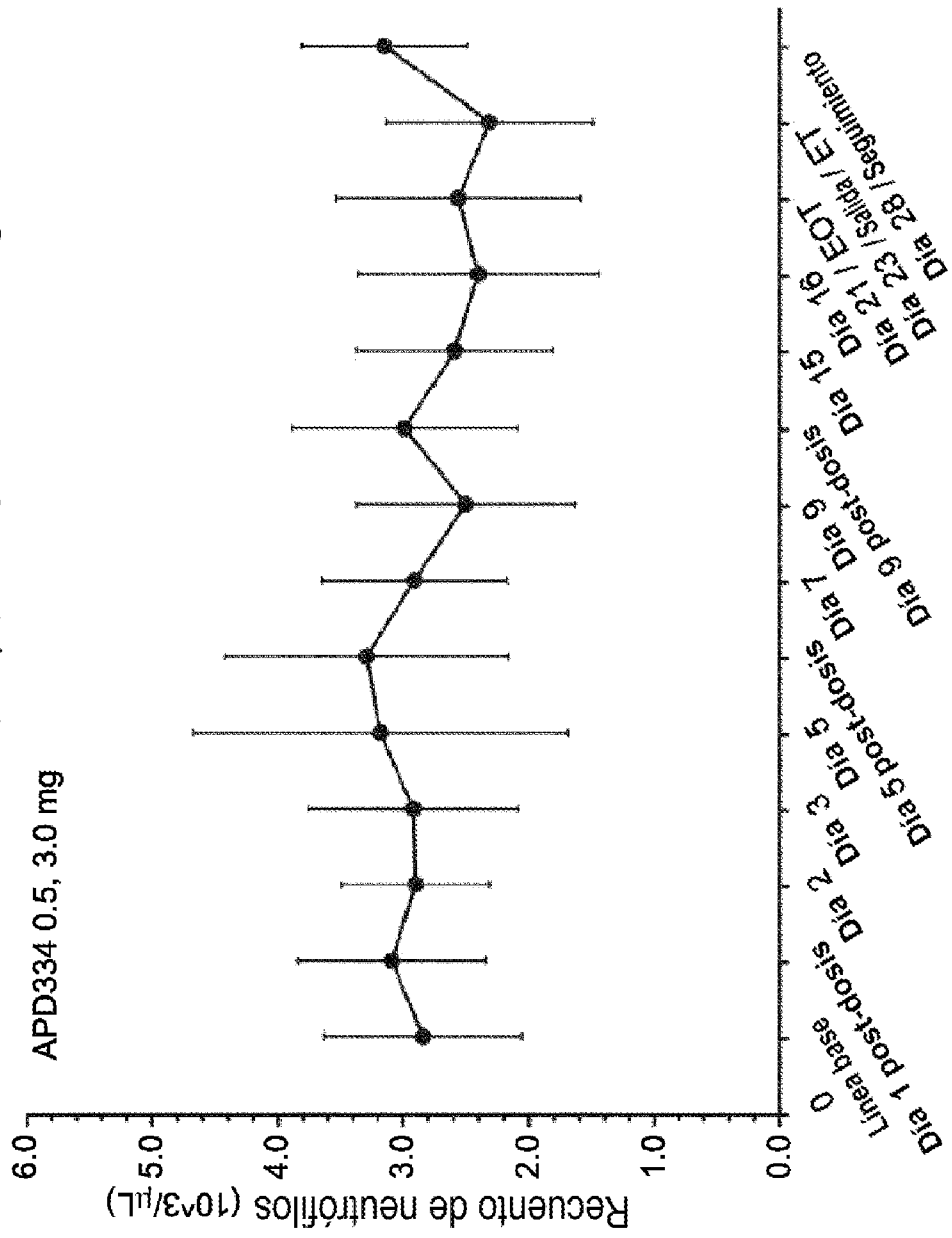
Recuentos de neutrófilos observados ( $10^3/\mu\text{l}$ ) en la población de seguridad (APD334 0.35, 2.0 mg)



PUNTO DE TIEMPO  
FIGURA 2E

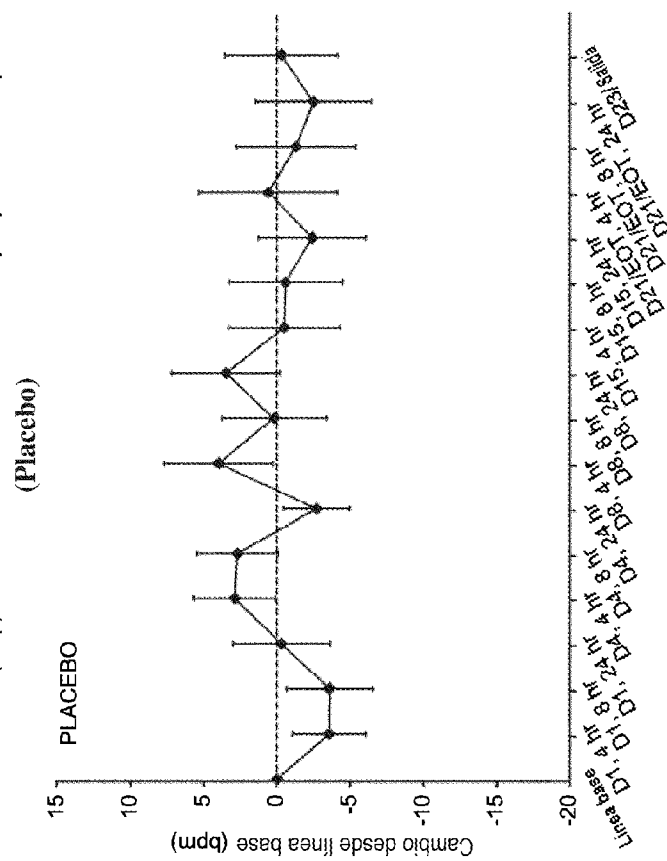


Recuentos de neutrófilos observados ( $10^3/\mu\text{L}$ ) en la población de seguridad (APD334 0.5, 3.0 mg)



PUNTO DE TIEMPO  
FIGURA 2F

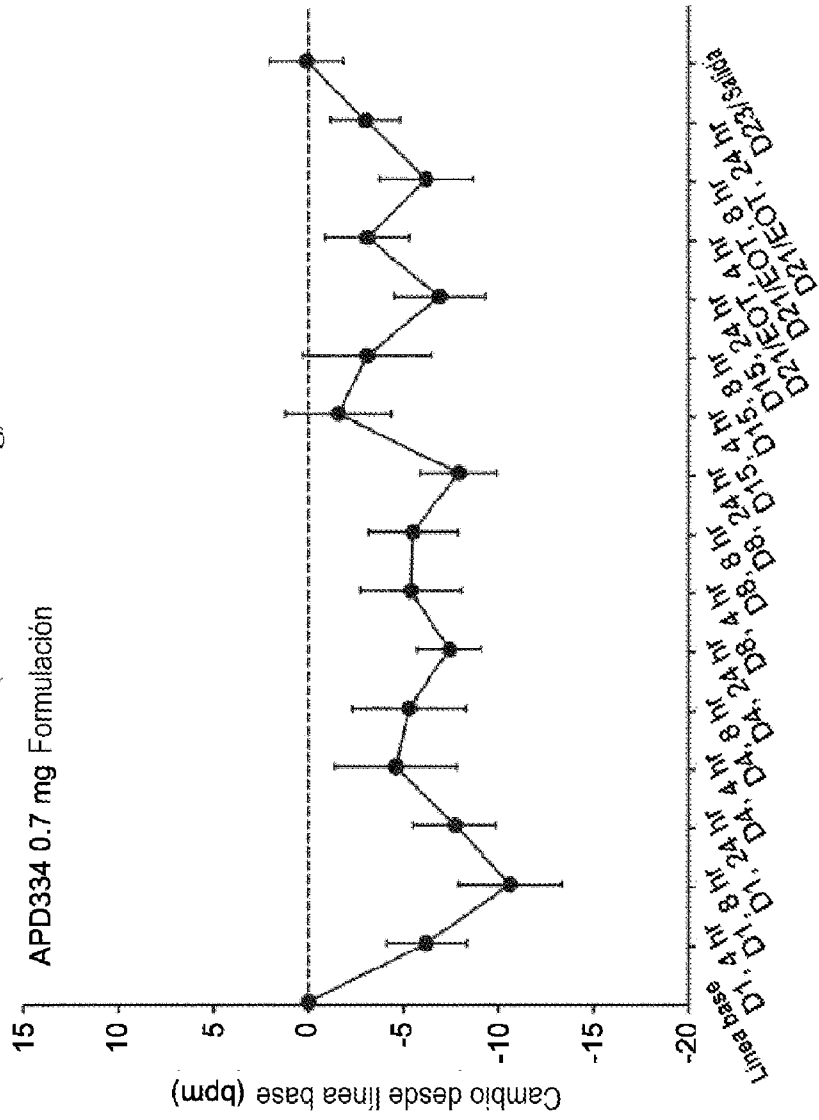
Frecuencia cardíaca en el ECG (bmp) como cambio desde el valor inicial por punto de tiempo en la población de seguridad



Punto de tiempo (D, Día, EOT, Fin de Tratamiento)

FIGURA 3A

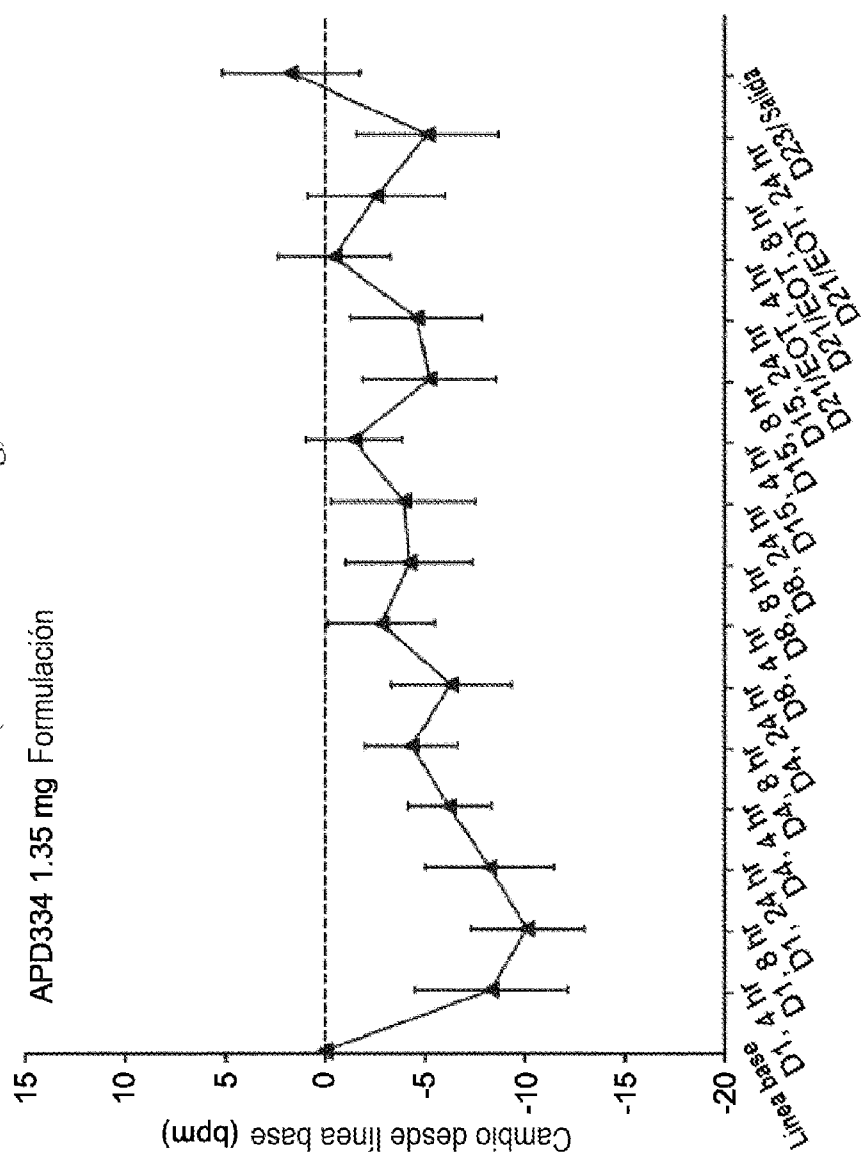
Frecuencia cardíaca en el ECG (bpm) como cambio desde el valor inicial por punto de tiempo en la población de seguridad  
(APD334 0.7 mg)



Punto de tiempo (D, Día, EOT, Fin de Tratamiento)

FIGURA 3B

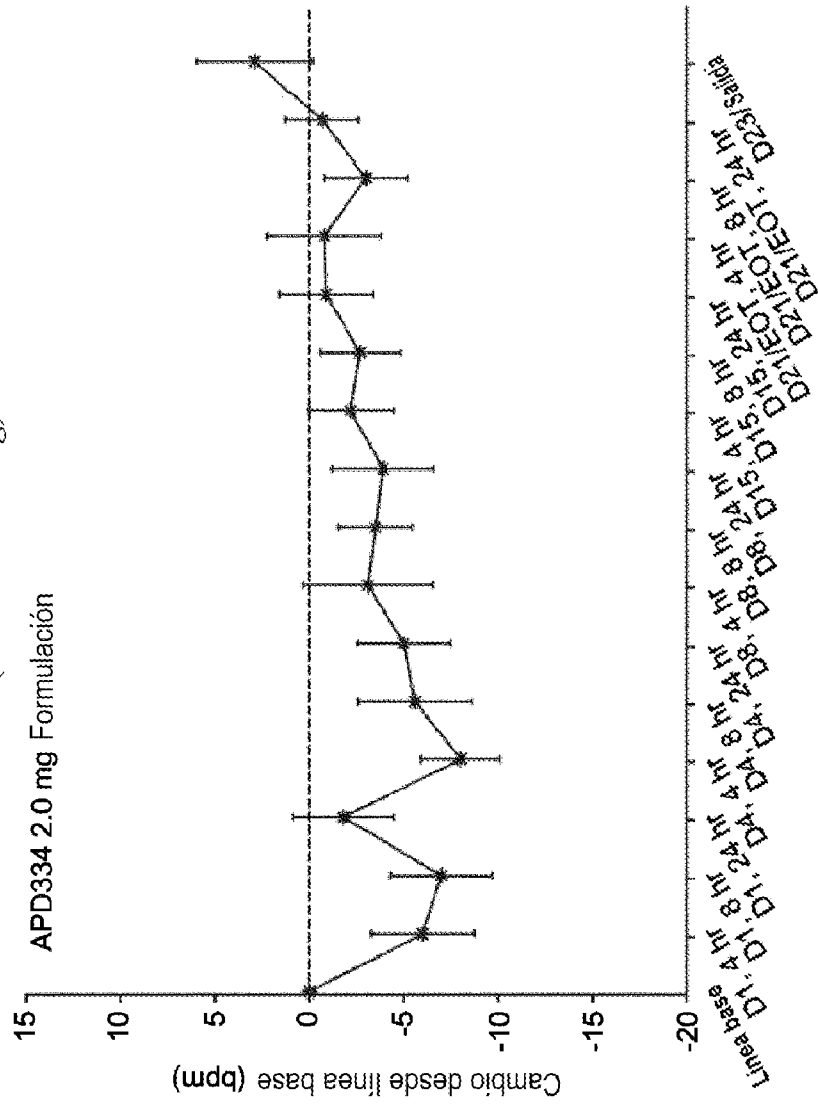
Frecuencia cardíaca en el ECG (bpm) como cambio desde el valor inicial por punto de tiempo en la población de seguridad  
(APD334 1.35 mg)



Punto de tiempo (D, Día, EOT, Fin de Tratamiento)

FIGURA 3C

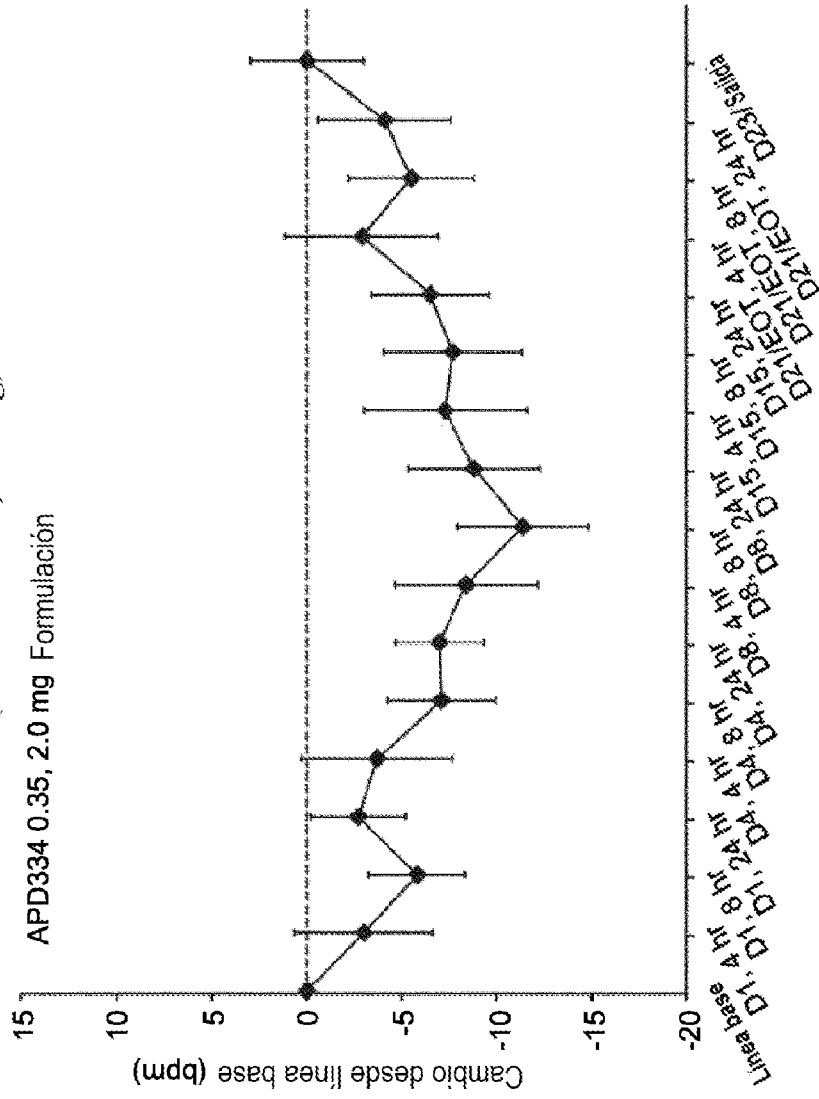
Frecuencia cardíaca en el ECG (bpm) como cambio desde el valor inicial por punto de tiempo en la población de seguridad  
(APD334 2.0 mg)



Punto de tiempo (D, Día, EOT, Fin de Tratamiento)

FIGURA3D

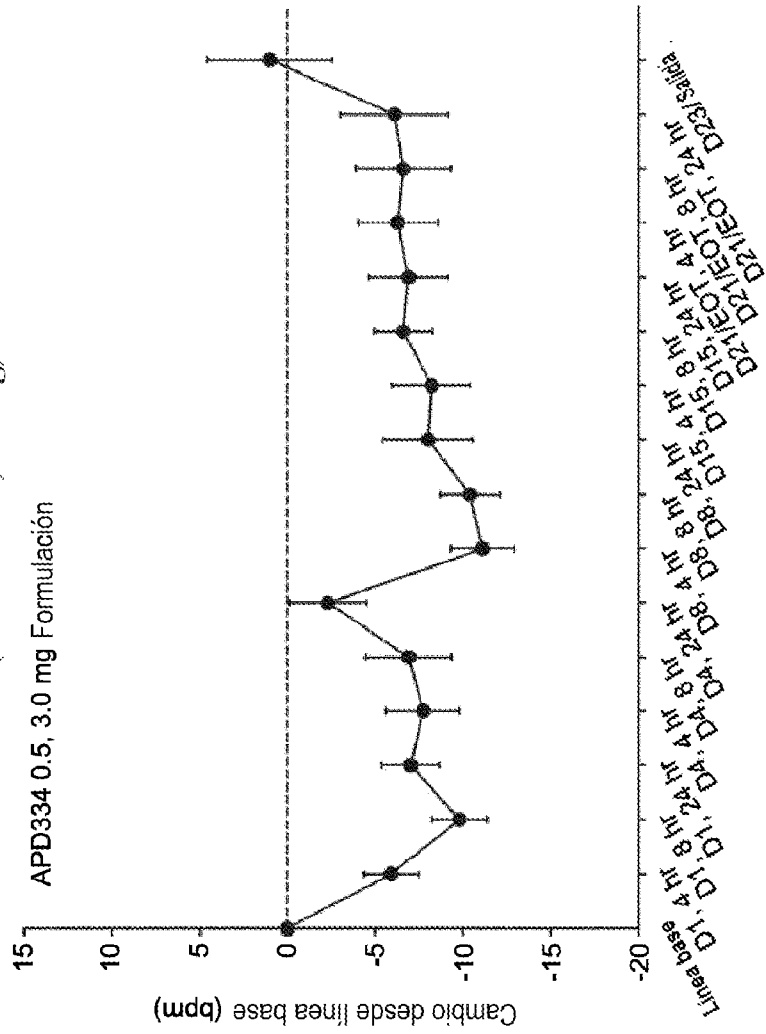
Frecuencia cardiaca en el ECG (bpm) como cambio desde el valor inicial por punto de tiempo en la población de seguridad  
(APD334 0.35, 2.0 mg)



Punto de tiempo (D, Día, EOT, Fin de Tratamiento)

**FIGURA 3E**

Frecuencia cardíaca en el ECG (bmp) como cambio desde el valor inicial por punto de tiempo en la población de seguridad  
(APD334 0.5, 3.0 mg)



Punto de tiempo (D, Día, EOT, Fin de Tratamiento)

FIGURA 3F