(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119280227 A
(43)申请公布日 2025.01.10

(21)申请号 202411419528.2
(22)申请日 2020.09.30
(30)优先权数据
62/909,113 2019.10.01 US
(62)分案原申请数据
202080076189.6 2020.09.30
(71)申请人 艾尼纳制药公司
地址 美国
(72)发明人 T·C·阮-克利里
L·M·阿塞维多
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 谭玮
(51)Int.Cl.
*A61K 31/404*(2006.01)
*A61K 9/20*(2006.01)
*A61K 9/48*(2006.01)
*A61P 1/00*(2006.01)
*A61P 29/00*(2006.01)

权利要求书3页 说明书29页

(54)发明名称

治疗与$S1P_1$受体相关的病症的方法

(57)摘要

提供了治疗克罗恩病的方法,所述方法包括向有需要的个体开出和/或施用标准剂量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

CN 119280227 A

1.药物剂型在制造用于治疗个体的克罗恩病的药剂中的用途,所述药物剂型包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐,其中所述克罗恩病是中度至重度活动性克罗恩病。

2.根据权利要求1所述的用途,其中所述个体对用于治疗克罗恩病的选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂和生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、反应丧失或不耐受。

3.根据权利要求1或2所述的用途,其中所述剂型在禁食条件下施用。

4.根据权利要求1或2所述的用途,其中所述剂型在进食条件下施用。

5.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量相当于约0.5至约5.0mg的化合物1。

6.根据权利要求5所述的用途,其中所述治疗有效量是相当于2mg的化合物1的量。

7.根据权利要求5所述的用途,其中所述治疗有效量是相当于3mg的化合物1的量。

8.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述剂型在无需逐步调整的情况下施用。

9.根据权利要求5所述的用途,其中所述个体在第一时间段内被施用相当于2mg的化合物1的量,并且随后在第二时间段内被施用相当于3mg的化合物1的量。

10.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中口服施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

11.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐被配制为适于口服施用的胶囊剂或片剂。

12.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐选自:

化合物1;

化合物1的钙盐;和

化合物1的L-精氨酸盐。

13.根据权利要求12所述的用途,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的L-精氨酸盐。

14.根据权利要求13所述的用途,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的L-精氨酸盐的无水、非溶剂化结晶形式。

15.根据权利要求12所述的用途,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的无水、非溶剂化结晶形式。

16.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中向所述个体每天一次施用所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

17.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述方法是无性别特异性的。

18.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述个体先前被施用选自以下的至少一种药剂:TNFα拮抗剂、整合素拮抗剂和免疫抑制剂。

19.根据权利要求18所述的用途,其中所述个体对所述至少一种药剂具有不充分反应、丧失反应或不耐受。

20.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中治疗包括诱导和/或维持临床反应;

改善黏膜的内窥镜表现;和/或诱导和/或维持临床缓解。

21.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述施用不会导致严重的不良事件。

22.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中在基本上不会诱导所述个体的急性心率降低或心脏传导阻滞的情况下施用所述化合物1。

23.根据前述权利要求中任一项所述的用途,所述用途进一步包括在施用化合物1或其药学上可接受的盐期间监测不良事件,并且任选地中断或终止化合物1或其药学上可接受的盐的施用。

24.根据权利要求1所述的用途,其中所述个体患有中度活动性克罗恩病。

25.根据权利要求1所述的用途,其中所述个体患有重度活动性克罗恩病。

26.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述个体对常规疗法具有不充分反应。

27.根据权利要求26所述的用途,其中所述常规疗法选自皮质类固醇、免疫抑制剂和生物制剂中的至少一种。

28.根据权利要求26所述的用途,其中所述常规疗法选自以下中的至少一种:泼尼松、布地奈德、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、英夫利昔单抗、阿达木单抗或培赛利珠单抗。

29.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述个体不被共施用TNFα抑制剂。

30.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中化合物1是向所述个体施用以用于治疗所述克罗恩病的唯一活性成分。

31.化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐在制造用于治疗个体的克罗恩病的方法中使用的药剂中的用途,其中所述克罗恩病是中度至重度活动性克罗恩病,其中所述方法包括:

在诱导期内向所述有需要的个体施用诱导剂量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中所述诱导期包括至少14周;以及

在维持期内向所述有需要的个体施用维持剂量的化合物1或其药学上可接受的盐。

32.根据权利要求31所述的用途,其中所述诱导剂量包含相当于3mg的化合物1的量。

33.根据权利要求31或权利要求32中任一项所述的用途,其中所述维持剂量包含相当于2mg的化合物1的量。

34.根据权利要求31-33中任一项所述的用途,其中所述维持期包括至少38周。

35.根据权利要求31-34中任一项所述的用途,其中在所述诱导剂量和所述维持剂量二者期间以每天一次的频率施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

36.化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐在制造用于治疗个体的中度至重度活动性克罗恩病的方法中使用的药剂中的用途。

37.化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐在制造用于治疗个体的中度至重度活动性克罗恩病的方法中使用的药剂中的用途,其中所述方法包括:

在诱导期内向所述个体施用诱导剂量的所述化合物,其中所述诱导期包括至少14周;以及

在维持期内向所述个体施用维持剂量的所述化合物。

38.根据权利要求37所述的用途,其中所述诱导剂量包含相当于3.0mg的化合物1的量。

39.根据权利要求37或38所述的用途,其中所述维持剂量包含相当于2.0mg的化合物1的量。

40.根据权利要求37-39中任一项所述的用途,其中所述维持期包括至少38周。

41.根据权利要求37-40中任一项所述的用途,其中在所述诱导剂量和所述维持剂量二者期间,以每天一次的频率施用所述化合物。

42.化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐在制造用于治疗个体的克罗恩病的方法中使用的药剂中的用途,其中所述克罗恩病是中度至重度活动性克罗恩病,其中所述方法包括:

在诱导期内向所述有需要的个体施用诱导剂量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中所述诱导期包括至少14周;

测试所述个体的临床反应;以及

如果所述个体显示出临床反应,则在维持期内向所述有需要的个体施用维持剂量的化合物1或其药学上可接受的盐。

43.根据权利要求42所述的用途,其中所述诱导剂量包含相当于3mg的化合物1的量。

44.根据权利要求42或权利要求43中任一项所述的用途,其中所述维持剂量包含相当于2mg的化合物1的量。

45.根据权利要求42-44中任一项所述的用途,其中所述维持期包括至少38周。

46.根据权利要求42-45中任一项所述的用途,其中在所述诱导剂量和所述维持剂量二者期间以每天一次的频率施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

47.根据权利要求42-46中任一项所述的用途,其中所述临床反应是克罗恩病简单内窥镜得分(SES-CD)小于或等于4,并且相对于基线降低至少2分,且没有>1的子得分。

48.根据权利要求42-46中任一项所述的用途,其中所述临床反应是SES-CD相对于基线下降大于或等于50%。

# 治疗与$S1P_1$受体相关的病症的方法

[0001] 本申请是申请日为2020年9月30日、申请号为202080076189.6、发明名称为“治疗与$S1P_1$受体相关的病症的方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 提供了可用于治疗克罗恩病的方法。

[0003] 克罗恩病(CD)是一种可能影响整个胃肠道的慢性、复发性和缓解性、免疫介导的炎性病症,并且与结肠癌的风险增加相关。CD与溃疡性结肠炎(UC)的区别在于它表现为更重度且广泛的胃肠道炎症,并且特征在于慢性炎症、黏膜和黏膜下溃疡和纤维化,而对于UC,炎症主要局限于黏膜,并且偶尔也存在于结肠的黏膜下层。

[0004] CD患者的治疗通常侧重于对症治疗和黏膜愈合,其中总体目标是诱导和维持临床缓解、改善生活质量以及预防需要住院治疗和手术干预的更重度的疾病表现和并发症。CD的治疗包括以下的主要类别的药物:皮质类固醇、免疫抑制剂(如巯嘌呤[硫唑嘌呤和巯基嘌呤]以及甲氨蝶呤)、生物制剂(抗肿瘤坏死因子α[TNFα][英夫利昔单抗、阿达木单抗和培赛利珠单抗]、白细胞介素12和白细胞介素23拮抗剂[优特吉努单抗]、整合素受体拮抗剂[维多利珠单抗])和抗生素。正在探索Janus激酶(JAK)抑制剂用于CD(托西替尼和菲戈替尼)。尽管在IBD治疗中使用更广泛,但是抗炎药5-氨基水杨酸(5-ASA)在术前和预防术后环境中CD复发方面显示出较低的功效。

[0005] CD被认为既不是医学上也不是手术上“可治愈的”,并且临床、内窥镜和手术复发分别报告为50%、80%和30%的患者。CD的手术负担仍然很高;一项元分析显示,CD患者在诊断后5年内需要手术的风险为33.3%,并且到10年时需要手术的风险为46.6%。此外,25%的CD患者在第一次手术后5年内需要进行另外的肠道手术,这进一步增加了经济负担并且对患者生活质量产生负面影响。

[0006] 对于CD的新的有效且安全的治疗仍存在很大的未达到的临床需要,因为当前的治疗通常只能提供短暂或微小的症状缓解。本公开文本满足了这种需要并且还提供了相关的优点。

[0007] 在本申请全文中的对任何参考文献的引用不应被解释为承认此类参考文献是本申请的现有技术。

## 发明内容

[0008] 提供了一种治疗患有中度至重度克罗恩病的个体的方法,所述方法包括:向所述有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐的药物剂型。

[0009] 在一些实施方案中,化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐用于治疗个体的克罗恩病的方法中,其中所述使用方法包括在诱导期内向所述个体施用诱导剂量的所述化合物,其中所述诱导期是至少14周长,并且在维持期内向所述个体施用维持剂量的所述化合物。在一些实施方案中,所述诱导剂量包含相当于3mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述维持剂量包含相当于2mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述维持期是至少38

周。在一些实施方案中,在所述诱导期和所述维持期二者期间,以每天一次的频率施用所述化合物。在一些实施方案中,所述个体患有中度至重度活动性克罗恩病。

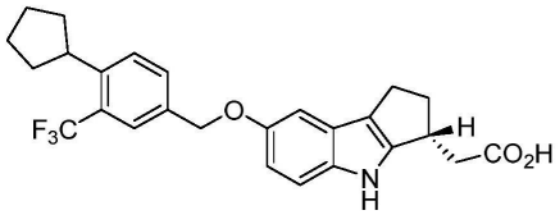
[0010] 一项2期研究展示了在患有UC的受试者中,2mg的化合物1相对于安慰剂具有改善的功效。然而,用另一种选择性S1P受体调节剂(阿米莫德)的2期研究在CD患者中相对于安慰剂未导致改善的功效(D'Haens G等人Amiselimod,a selective S1P receptor modulator in Crohn's disease patients:A proof-of-concept study.J Crohn Colitis.2019;13(增刊):S055-S056)。此外,虽然UC和CD具有重叠的特征,但是在病理生理学、疾病部位和疾病程度方面存在差异,这可能决定了用于UC和CD治疗的不同剂量。本文描述了化合物1用于治疗CD的安全且有效给药的说明。

[0011] 随着专利公开文本的进行,本文公开的本发明的这些和其他方面将被更详细地阐述。

## 具体实施方式

[0012] 如在本说明书中所用,以下词语和短语通常旨在具有如下文所阐述的含义,但是使用它们的上下文另有指示除外。

[0013] 化合物1:如本文所用,"化合物1"意指(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸,包括其结晶形式。

[0014] 

(化合物1)

[0015] 参见PCT专利申请序列号PCT/US2009/004265,将其通过引用以其整体特此并入。作为一个非限制性例子,化合物1可以以无水、非溶剂化结晶形式存在,如WO 2010/011316(通过引用以其整体并入本文)中所述。作为另一个非限制性例子,化合物1的L-精氨酸盐可以以无水、非溶剂化的结晶形式存在,如WO 2010/011316和WO 2011/094008(将其各自通过引用以其整体并入本文)中所述。作为另一个非限制性例子,化合物1的钙盐可以以结晶形式存在,如WO 2010/011316(通过引用以其整体并入本文)中所述。

[0016] 化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是口服施用的、选择性的、合成的1-磷酸鞘氨醇(S1P)受体1、4、5调节剂。迄今为止,已经发现化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物在以各种剂量治疗的成年受试者中是安全的且良好耐受的。其安全性和耐受性已经在1期研究中以高达5mg的单次剂量和每天一次("QD"或"qd")高达4mg的重复剂量用健康成年受试者进行了评价。在一项在UC患者中的2期剂量范围研究中,与安慰剂相比,用2mg QD治疗12周导致具有临床意义和统计上显著的内窥镜和症状改善。在随后的开放标签扩展研究中,观察到持续的有益效果持续长达46周。

[0017] 施用:如本文所用,"施用"意指提供化合物或其他疗法、治疗方法或治疗使得个体将化合物内化。

[0018] 共施用:如本文所用,"共施用(co-administer)"和"共施用(co-administration)"及其变体意指如下向患者施用至少两种药物:随后、同时、或因此在时间

上彼此接近(例如,在同一天、同一周、或30天的时间段内,或时间上足够接近以至于可以同时在血浆中检测到所述至少两种药物中的每一种)。当共施用时,可以将两种或更多种活性剂共同配制为相同组合物的一部分或作为分开的配制品施用。在本文中这也可以称为“伴随”施用或其变体。

[0019] 开出:如本文所用,“开出”意指指示、批准或推荐使用药物或其他疗法、疗法或治疗。在一些实施方案中,医疗保健从业者可以口头建议、推荐或批准化合物、剂量方案或其他治疗用于个体。在这种情况下,医疗保健从业者可以提供或可以不提供所述化合物、剂量方案或治疗的处方。此外,医疗保健从业者可以提供或可以不提供推荐的化合物或治疗。例如,医疗保健从业者可以建议个体从何处获得所述化合物,而不提供所述化合物。在一些实施方案中,医疗保健从业者可以向个体提供所述化合物、剂量方案或治疗的处方。例如,医疗保健从业者可以向个体开具书面或口头处方。处方可以写在纸上或在例如手持计算机设备上的电子介质(如计算机文件)上。例如,医疗保健从业者可以将化合物、剂量方案或治疗的处方转换在一张纸或电子介质上。此外,处方可以是以电话(口头)、传真(书面)或经由互联网以电子方式提交至药房或配药房。在一些实施方案中,可以将所述化合物或治疗的样品给予至个体。如本文所用,给出化合物的样品构成所述化合物的隐含处方。世界各地的不同的医疗保健系统使用不同的方法来开出和/或施用化合物或治疗,并且这些方法涵盖在本公开文本中。

[0020] 例如,处方可以包括个体的姓名和/或身份信息,如出生日期。另外,例如,处方可以包括:药物名称、药物强度、剂量、施用频率、施用途径、要分配的数量或量、续取(refill)的次数、医生姓名、医生签名等。此外,例如,处方可以包括DEA编号和/或州编号(state number)。

[0021] 医疗保健从业者可以包括例如医生、护士、护士从业者或其他相关的医疗保健专业人员,这些人可以开出或施用化合物(药物)用于治疗本文所述的病症。此外,医疗保健从业者可以包括可以推荐、开出、施用化合物或药物或防止个体接受化合物或药物的任何人,包括例如保险提供者。

[0022] 预防(“PREVENT”、“PREVENTING”或“PREVENTION”):如本文所用,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”或“预防(prevention)”如预防特定障碍或与特定障碍相关的一种或多种症状的发生或发作,并且不一定意味着完全预防所述障碍。例如,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”意指向可能最终表现出疾病或病症的至少一种症状但尚未表现出的个体施用基于防治或预防的疗法。此类个体可以根据已知与随后发生的疾病相关的风险因素来鉴定。可替代地,作为防治措施,可以在没有事先确定风险因素的情况下进行预防治疗。延迟至少一种症状的发作也可以被认为是预防或防治。

[0023] 治疗(“TREAT”、“TREATING”或“TREATMENT”):如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”意指向已经表现出疾病或病症的至少一种症状,或者先前已经表现出疾病或病症的至少一种症状的个体施用疗法。例如,“治疗”可以包括缓解、减轻或改善疾病或病症的症状、预防另外的症状、改善症状的潜在代谢原因、抑制疾病或病症,例如,阻止疾病或病症的发展、缓解疾病或病症、引起疾病或病症的消退、缓解由所述疾病或病症引起的症状或停止疾病或病症的症状。例如,关于障碍的术语“治疗”意指

降低与特定障碍相关的一种或多种症状的严重程度。因此,治疗一种障碍不一定意指与障碍相关的所有症状的严重程度的降低,也不一定意指与障碍相关的一种或多种症状的严重程度的完全降低。

[0024] 耐受:如本文所用,如果向个体施用一定的剂量不会导致不可接受的不良事件或不可接受的不良事件的组合,则称所述个体"耐受"所述剂量的化合物。本领域技术人员将理解,耐受性是一种主观量度,并且一个个体可以耐受的药物对于不同的个体可能不能耐受。例如,一个个体可能无法耐受头痛,而第二个个体可能觉得头痛可以耐受但不能耐受呕吐,而对于第三个个体来说,单独的头痛或单独的呕吐是可以耐受的,但是所述个体不能耐受头痛和呕吐的组合,即使每一种的严重程度都低于单独经历时。

[0025] 不耐受:如本文所用,"不耐受"意指导致药物治疗的剂量减少或停药的显著毒性和/或耐受性问题。"不耐受"在本文中可以用术语"不能耐受"替代。

[0026] 不良事件:如本文所用,"不良事件"是与用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物治疗相关的不幸医疗事件。在一个实施方案中,不良事件选自:白细胞减少症、便秘、腹泻、恶心、腹痛、嗜中性粒细胞减少症、呕吐、背痛和月经紊乱。在一个实施方案中,不良事件是心脏传导阻滞,例如,一级房室传导阻滞。在一个实施方案中,不良事件是急性心率降低。在一个实施方案中,不良事件是肺功能测试结果异常,如FEV1低于80%,FVC。在一个实施方案中,不良事件是肝功能测试异常,如升高的ALT和AST>2X ULN。在一个实施方案中,不良事件是黄斑水肿。

[0027] 需要治疗的和有需要的:如本文所用,"需要治疗的"和"有需要"当提及治疗时可互换使用以意指由护理者(例如医生、护士、护士从业者等)做出的个体需要治疗或将从治疗中受益的判断。此判断是基于护理者的专业知识领域中的各种因素做出的,但是其包括所述个体由于可通过本发明的化合物治疗的疾病、病症或障碍而生病或将生病这一情况。因此,本发明的化合物可以以保护或预防方式使用;本发明的化合物可用于缓解、抑制或改善疾病、病症或障碍。

[0028] 诱导剂量:如本文所用,"诱导剂量"是指化合物1或其盐的第一剂量,在一些实施方案中,与维持剂量相比,所述诱导剂量更大。诱导剂量可以是单次剂量或可替代地一组剂量。在一些实施方案中,诱导剂量等于维持剂量。在一些实施方案中,诱导剂量小于维持剂量。在一些实施方案中,诱导剂量大于维持剂量。所述诱导剂量通常用于使体内的药物到达稳态量,并且可用于快速实现维持药物水平。在一些实施方案中,在诱导剂量之后接着施用较小剂量的化合物1,即维持剂量。在疗法的诱导期期间施用诱导剂量。在一个实施方案中,诱导剂量是维持剂量的给定量的至少两倍。在另一个实施方案中,诱导剂量是维持剂量的给定量的大约1.1至大约1.5倍。在另一个实施方案中,诱导剂量小于维持剂量。

[0029] 维持剂量:如本文所用,"维持剂量"是受试者为维持或继续所需治疗效果而服用的化合物1或其盐的量。在诱导剂量之后施用维持剂量。维持剂量可以是单次剂量或可替代地一组剂量。在一些实施方案中,维持剂量小于诱导剂量并且当连续施用时可以彼此相等。在一些实施方案中,维持剂量等于诱导剂量。在疗法的维持期期间施用维持剂量。在仍另一个实施方案中,在诱导剂量后至少两周施用维持剂量。在仍另一个实施方案中,在诱导剂量后约14周施用维持剂量。在仍另一个实施方案中,在诱导剂量后约20周施用维持剂量。

[0030] 个体:如本文所用,"个体"意指任何人。在一些实施方案中,人类个体被称为"受试

者”或“患者”。

[0031] 急性心率降低:如本文所用,“急性心率降低”意指心率从正常窦性心律降低例如10次或更多次跳动/分钟(bpm)(如小于约5bpm,例如小于约4bpm或小于约3bpm或小于2bpm),即在药物施用后的几个小时(例如1-3小时)内达到最大值,并且随后心率恢复到给药前的值。

[0032] 正常窦性心律:如本文所用,“正常窦性心律”意指个体未接受治疗时的窦性心律。对正常窦性心律的评价在医生的能力范围内。正常的窦性心律通常会引起60-100bpm范围内的心率。

[0033] 剂量:如本文所用,“剂量”意指在特定时间给予至个体用于治疗或预防疾病或障碍的化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的量。

[0034] 标准剂量:如本文所用,“标准剂量”意指给予至个体用于治疗或预防疾病或障碍的化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的剂量。目标剂量可以根据待治疗的疾病的性质和严重程度而变化。

[0035] 治疗有效量:如本文所用,药剂、化合物、药物、组合物或组合的“治疗有效量”是在施用至受试者或患者(例如人类受试者或患者)时无毒并且有效产生一些所需治疗作用的量。用于受试者的精确的治疗有效量可以取决于例如受试者的体型和健康状况、病症的性质和程度、选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合以及本领域技术人员已知的其他变量。给定情况的有效量是由常规实验确定的,并且在临床医生的判断范围内。在一些实施方案中,治疗有效量是标准剂量。

[0036] 轻度活动性克罗恩病:如本文所用,“轻度活动性克罗恩病”意指特征在于克罗恩病活动指数(CDAI得分)≥150且≤220的克罗恩病。这些患者通常不卧床并且耐受口服饮食。他们的体重减轻<10%,并且没有全身性疾病的症状,如发热、心动过速、腹部压痛,也没有梗阻的体征或症状。

[0037] 中度至重度活动性克罗恩病:如本文所用,“中度至重度活动性克罗恩病”意指这样的克罗恩病,其特征在于:

[0038] • 克罗恩病活动指数(CDAI得分)≥220且≤450,以及

[0039] • 未加权平均最差每日腹痛(AP)得分≥2或未加权平均每日稀便/水样便频率(SF)得分≥4,以及

[0040] • 患有孤立性回肠疾病的受试者的克罗恩病简单内窥镜得分(SES-

[0041] CD)≥6或SES-CD≥4。

[0042] 此组通常包含对轻度至中度疾病的治疗失败的患者或具有突出症状(如发热、体重减轻、腹痛和压痛、间歇性恶心或呕吐或贫血)的患者。

[0043] 重度爆发性克罗恩病:如本文所用,“重度爆发性克罗恩病”意指特征在于克罗恩病活动指数(CDAI得分)≥450的克罗恩病。

[0044] 临床缓解:如本文所用,关于克罗恩病的“临床缓解”意指:

[0045] • 临床缓解APSF(腹痛(AP)和稀便/水样便频率(SF)):未加权平均最差每日AP得分≤1(使用4分量表;即,0[无]至3[重度])和未加权平均每日稀便/水样便(布里斯托大便分类法

[0046] [BSFS]6型或7型)SF得分≤3;或

[0047] • 临床缓解CDAI:CDAI<150;或

[0048] • 内窥镜缓解:SES-CD≤4并且相对于基线降低至少2分,且没有>1的子得分。

[0049] 临床反应:如本文所用,关于克罗恩病的“临床反应”意指:

[0050] • 临床反应APSF:实现临床缓解APSF或未加权平均最差每日AP得分相对于基线降低≥35%和/或未加权平均每日稀便/水样便SF得分降低≥60%。未加权AP和SF得分没有应用CDAI加权因子;或者

[0051] • 临床反应CDAI:实现临床缓解CDAI或CDAI相对于基线降低≥

[0052] 100分;或者

[0053] • 临床反应APSF-30:实现临床缓解APSF或未加权平均最差每日AP得分相对于基线降低≥30%和/或未加权平均每日稀便/水样便SF得分相对于基线降低≥30%;或者

[0054] • 临床反应CDAI-70:实现临床缓解CDAI或CDAI相对于基线降低≥70分;或者

[0055] • 内窥镜反应:SES-CD相对于基线降低≥50%。

[0056] 临床改善:如本文所用,关于克罗恩病的“临床改善”意指:

[0057] • 内窥镜改善:SES-CD降低≥50%。

[0058] 不充分反应(原发性无反应):如本文所用,关于克罗恩病的“不充分反应”意指尽管按照产品标签或机构护理标准的剂量完成了诱导方案,但是仍存在持续活动性疾病的体征和症状。

[0059] 反应丧失(继发性无反应):如本文所用,关于克罗恩病的“反应丧失”意指尽管根据先前的临床益处按照机构护理标准进行维持方案,但是活动性疾病的体征和症状复发。尽管有临床益处,但是停药并不符合治疗失败或对治疗不耐受的条件。

[0060] CD-PRO:如本文所用,“CD-PRO”是一种经过验证的工具,旨在通过以下6个模块评估CD的体征、症状和影响:模块1(肠道体征和症状)、模块2(腹部症状)、模块3(全身性症状)、模块4(应对策略)、模块5(日常生活影响)和模块6(情绪影响)。参见Higgins(2018)J.Patient Rep Outcomes 2(1):24。

[0061] PRO2:如本文所用,“PRO2”意指基于CDAI的SF和AP组分的患者报告的结局。参见Khanna(2015)Aliment Pharmacol Ther.41(1):77-86。

[0062] 炎性肠病问卷:如本文所用,“炎性肠病问卷”(IBDQ)是一项用于评估患有IBD(UC和CD)的受试者的健康相关生活质量的经过验证的32题问卷。将对每个问题的回答分级为1至7,总分范围为从32(与健康相关的生活质量非常差)至224(与健康相关的生活质量完美)。

[0063] 腹痛数值评定量表:如本文所用,“腹痛数值评定量表”(NRS)是一项使用范围为从0(无痛)至10(疼痛严重到无法想象)的11分NRS测量“过去24小时内最严重的腹痛”的单一项目。

[0064] 医疗结局研究36题简明健康状况调查表(SF-36):如本文所用,“SF-36”是一项36题、受试者报告的受试者健康调查。SF-36由测量以下8个健康领域的36个问题组成:身体机能、身体疼痛、身体问题导致的角色限制、情绪问题导致的角色限制、一般健康认知、心理健康、社会功能和活力。使用长度不同的李克特量表请求受试者的回答,每个题目有3至6个回答选项。SF-36将使用以下2个总体总分进行评分:躯体健康总评和精神健康总评。

[0065] 欧洲5维健康量表(EQ-5D):如本文所用,“欧洲5维健康量表(EQ-5D)5级版本”是在

欧洲开发的广泛使用的生活质量工具。EQ-5D包括针对以下五个生活质量维度中的每一个的一个问题:活动性、自我保健、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁。EQ-5D问卷还包括一个视觉模拟量表,反应者通过所述视觉模拟量表可以报告他们认为的健康状态,等级范围为从0(最差的可能的健康状态)至100(最佳的可能的健康状态)。

[0066] 工作效率和活动障碍问卷:如本文所用,“工作效率和活动障碍问卷-克罗恩病”(WPAI-CD)由询问CD对受试者工作和执行常规活动的能力的影响的6个问题组成。

[0067] 患者对变化的总体印象:如本文所用,“患者对变化的总体印象”(PGIC)是一个被设计用于评估患者对CD症状总体变化的印象以及CD症状的变化是否有意义的两题量表。此问卷包括7分李克特量表,并且是基于患者当前的CD症状。

[0068] 5-氨基水杨酸盐:如本文所用,“5-氨基水杨酸盐”意指包括例如以下的一类药物:CANASA®(美沙拉秦)、COLAZAL®(巴柳氮二钠)、ASACOL®(美沙拉嗪)、DELZICOL®(美沙拉嗪)和DIPENTUM®(奥沙拉秦)。

[0069] 免疫抑制剂(“IMMUNOSUPPRESSIVES”或“IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS”或“IMMUNOSUPPRESANTS”):如本文所用,“免疫抑制剂(immunosuppressives)”或“免疫抑制剂(immunosuppressive agents)”或“免疫抑制剂(immunosuppressants)”意指包括例如以下的一类药物:AZASAN®(硫唑嘌呤)、IMURAN®(硫唑嘌呤)、GENGRAF®(环孢菌素)、NEORAL®(环孢菌素)和SANDIMMUNE®(环孢菌素)。

[0070] 糖皮质类固醇:如本文所用,“糖皮质类固醇”意指包括例如以下的一类药物:UCERIS®(布地奈德);DELTASONE®(泼尼松)、MEDROL®(甲基泼尼松龙)和氢化可的松。糖皮质类固醇也可以被称为糖皮质激素或皮质类固醇。

[0071] TNFα拮抗剂或TNFα抑制剂:如本文所用,“TNFα拮抗剂”或“肿瘤坏死因子-α拮抗剂”或“TNFα抑制剂”意指包括例如以下的一类药物:SIMPONI®(戈利木单抗)、REMICADE®(英夫利昔单抗)、HUMIRA®(阿达木单抗)和CIMZIA®(培赛利珠单抗)。

[0072] 整合素受体拮抗剂:如本文所用,“整合素受体拮抗剂”意指包括例如ENTYVIO®(维多利珠单抗)的一类药物。

[0073] 药物组合物:如本文所用,“药物组合物”意指包含至少一种活性成分(如化合物1;包括但不限于化合物1的盐、溶剂化物和水合物)的组合物,由此所述组合物可用于研究指定的有效结局。本领域普通技术人员将理解和领会适用于根据技术人员的需要确定活性成分是否具有所需的有效结局的技术。

[0074] 激动剂:如本文所用,“激动剂”意指这样的部分,其与G蛋白偶联受体(如$S1P_1$受体)相互作用并且激活所述受体,如可以由此引发该受体的生理学或药理学反应特征。例如,激动剂在与受体结合后激活细胞内反应或增强GTP与膜的结合。在某些实施方案中,本发明的激动剂是能够促进持续的$S1P_1$受体内化的$S1P_1$受体激动剂(参见例如,Matloubian等人,Nature,427,355,2004)。

[0075] 拮抗剂:如本文所用,“拮抗剂”意指这样的部分,其在与激动剂(例如,内源性配体)相同的位点处与受体竞争性结合,但是不激活由受体的活性形式引发的细胞内反应,并且可以从而抑制激动剂或部分激动剂的细胞内反应。在不存在激动剂或部分激动剂的情况

下,拮抗剂不会降低基线细胞内反应。

[0076] 水合物:如本文所用,“水合物”意指进一步包括化学计量或非化学计量量的由非共价分子间力结合的水的本发明的化合物或其盐。

[0077] 安全群体:如本文所用,“安全群体”意指接受研究药物治疗的所有随机分组的受试者。

[0078] 溶剂化物:如本文所用,“溶剂化物”意指进一步包括化学计量或非化学计量量的由非共价分子间力结合的溶剂的本发明的化合物或其盐。优选的溶剂是挥发性的、无毒的和/或以痕量施用至人类是可接受的。

[0079] 根据本发明的化合物可以任选地以药学上可接受的盐(包括由药学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备的药学上可接受的酸加成盐)存在。代表性酸包括但不限于乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘液酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等,如由Berge等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)列出的那些药学上可接受的盐,将其通过引用以其整体并入本文。

[0080] 酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物获得。可替代地,可以将游离碱溶解于含有适当的酸的合适溶剂中,并且通过蒸发溶剂或以其他方式分离盐和溶剂来分离盐。本发明的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

[0081] 应当理解,当提及化合物1且使用短语“一种或多种药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物”时,它涵盖化合物1的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物、化合物1的药学上可接受的盐,以及化合物1的药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。还应当理解,当提及作为盐的化合物1且使用短语“一种或多种药学上可接受的溶剂化物和水合物”时,它涵盖此类盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。

[0082] 对于本领域技术人的是,本文所述的剂型可以包含化合物1或其药学上可接受的盐或其溶剂化物或水合物作为活性成组分。此外,化合物1的各种水合物和溶剂化物及其盐将用作制造药物组合物的中间体。除本文提到的那些以外,制造和鉴定合适的水合物和溶剂化物的典型的程序是本领域技术人员熟知的;参见例如K.J.Guillory,“Generation of Polymorphs,Hydrates,Solvates,and Amorphous Solids,”in:Polymorphismin Pharmaceutical Solids,编辑Harry G.Britain,第95卷,Marcel Dekker,Inc.,New York,1999的第202-209页。因此,本公开文本的一个方面涉及开出和/或施用化合物1和/或其药学上可接受的盐的水合物和溶剂化物的方法,所述水合物和溶剂化物可以通过本领域已知的方法(如热重分析法(TGA)、TGA-质谱、TGA-红外光谱、粉末X射线衍射(XRPD)、Karl Fisher滴定、高分辨率X射线衍射等)来分离和表征。存在提供用于日常鉴定溶剂化物和水合物的快速且有效的服务的几个商业实体。提供这些服务的示例性公司包括Wilmington PharmaTech(Wilmington,DE)、Avantium Technologies(Amsterdam)和Aptuit(Greenwich,CT)。

[0083] 当在本文公开的方法中使用整数时,可以在整数之前插入术语“约”。

[0084] 贯穿本说明书,除非上下文另有要求,否则词语“包含(comprise)”或变体(如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”)将被理解为意味着包括所陈述的步骤或要素或整

数或者步骤或要素或整数的组,但不排除任何其他步骤或要素或整数或者要素或整数的组。

[0085] 在整个本说明书中,除非另外确切说明或上下文另有要求,否则提及单一步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组应视为包括单数和复数的(即一个或多个)那些步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组。

[0086] 除非另外确切说明,否则本文所述的每个实施方案在细节上作必要的修改后应用于其他的每个实施方案。

[0087] 本领域技术人员将认识到,除了确切描述的那些,本文描述的一项或多项发明可能会存在变化和修改。应当理解,一项或多项本发明包括所有此类变化和修改。除非另外确切说明,否则一项或多项本发明还包括在本说明书中单独或共同提及或指示的所有步骤、特征、组合物和化合物以及所述步骤或特征中的任何和所有组合或任两个或更多个。

[0088] 一项或多项本发明的范围不受本文所述的具体实施方案的范围的限制,这些实施方案仅旨在用于举例说明的目的。如本文所述,功能等同的产品、组合物和方法显然在一项或多项发明本发明的范围内。

[0089] 应当理解,为清楚起见在分开的实施方案的背景下描述的一项或多项本发明的某些特征也可以组合以单个实施方案提供。相反,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的一项或多项本发明的各种特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。例如,列举开出和/或施用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的方法可以分为两种方法;一种方法列举开出化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,并且另一种方法列举施用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。此外,例如,列举开出化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的方法和列举施用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的本发明的单独的方法可以组合成这样一种单一的方法,所述单一的方法列举了开出和/或施用化合物1或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0090] 提供了一种治疗患有中度至重度活动性克罗恩病的个体的方法,所述方法包括:向有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的药物剂型。

[0091] 在一些实施方案中,将所述药物剂型每天一次施用至所述个体。

[0092] 在一些实施方案中,所述个体被施用相当于约0.5至约5.0mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2.25mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2.5mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2.75mg的化合物1的量。在一些实施方案中,所述个体被施用相当于3mg的化合物1的量。

[0093] 在一些实施方案中,所述个体被施用相当于2mg的化合物1的量持续第一时间段并且随后被施用相当于3mg的化合物1的量持续第二时间段。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一个月,如一个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第一时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一个月,如一

个月、两个月、三个月、四个月等。在一些实施方案中,所述第二时间段是至少一周,如一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、十三周、十四周、十五周等。在一些实施方案中,所述第二时间段是无限期的,例如慢性施用。

[0094] 在一些实施方案中,所述标准剂量在无需逐步调整的情况下施用。在一些实施方案中,所述标准剂量在无需逐步调整的情况下施用;并且所述个体不经历重度相关不良事件。在一些实施方案中,在无需逐步调整以避免用其他S1P受体调节剂观察到的首剂作用的情况下施用所述标准剂量。

[0095] 在一些实施方案中,如果所述个体还被施用糖皮质类固醇,所述方法进一步包括减少施用至所述个体的糖皮质类固醇的量。在一些实施方案中,如果所述个体还被施用多于10mg/天的泼尼松或等效物,所述方法进一步包括将泼尼松或等效物的每日剂量减少5mg/周直到接受10mg/天,并且然后继续以2.5mg/周减少直到每日剂量减少至0mg/天。在一些实施方案中,如果所述个体还被施用小于或等于10mg/day泼尼松或等效物,所述方法进一步包括将泼尼松或等效物的每日剂量减少2.5mg/周直到每日剂量减少至0mg/天。在一些实施方案中,如果所述个体还被施用布地奈德,所述方法进一步包括每三周将布地奈德的每日剂量减少3mg直到每日剂量减少至0mg/天。

[0096] 在一些实施方案中,所述剂型在禁食条件下施用。在一些实施方案中,所述剂型在进食条件下施用。

[0097] 在一些实施方案中,所述方法是无性别特异性的。

[0098] 在一些实施方案中,所述个体还被施用一种或多种独立地选自以下的药剂:

[0099] • 糖皮质类固醇,

[0100] • 免疫抑制剂如6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、环孢菌素或甲氨蝶呤,

[0101] • 生物制剂如抗肿瘤坏死因子α疗法,例如阿达木单抗、赛妥珠单抗、英夫利昔单抗或其生物仿制药;抗整合素疗法如那他珠单抗或维多利珠单抗;或抗白细胞介素12或白细胞介素23疗法如优特吉努单抗,和/或

[0102] • 用于治疗克罗恩病的其他药物如醋氨酚、抗生素或洛派丁胺。

[0103] 在一些实施方案中,所述个体先前被施用至少一种选自以下的药剂:TNFα拮抗剂、整合素拮抗剂和免疫抑制剂。在一些实施方案中,所述个体对所述至少一种药剂具有不充分反应、丧失反应或不耐受。

[0104] 在一些实施方案中,所述个体对用于治疗克罗恩病的选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂和生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、反应丧失或不耐受。在一些实施方案中,在先前的3个月时间段内,所述个体对选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的6个月时间段内,所述个体对选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的9个月时间段内,所述个体对选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的1年时间段内,所述个体对选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的2年时间段内,所述个体对选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的3年时间段

内,所述个体对选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的4年时间段内,所述个体对选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,在先前的5年时间段内,所述个体对选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、丧失反应或不耐受。

[0105] 在一些实施方案中,所述个体还被施用一种或多种独立地选自以下的药剂:5-氨基水杨酸(5-ASA)化合物、低剂量口服皮质类固醇和/或抗腹泻药物。

[0106] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括在施用化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物期间监测不良事件,并且任选地中断或终止化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的施用。

[0107] 在一些实施方案中,所述治疗进一步包括在施用期间监测心率、在施用期间监测肺功能或在施用期间监测肝功能。

[0108] 在一些实施方案中,所述治疗进一步包括在施用期间监测心率。

[0109] 在一些实施方案中,所述治疗进一步包括在施用期间监测肺功能。

[0110] 在一些实施方案中,所述治疗进一步包括在施用期间监测肝功能。

[0111] 在一些实施方案中,所述方法降低了由治疗本文所述的病症引起的不良事件的发生率和严重程度。

[0112] 在一些实施方案中,所述不良事件是严重不良事件。

[0113] 在一些实施方案中,所述严重不良事件选自:白细胞减少症、便秘、腹泻、恶心、腹痛、嗜中性粒细胞减少症、呕吐、背痛和月经紊乱。

[0114] 在一些实施方案中,所述方法不会导致严重不良事件。

[0115] 在一些实施方案中,在基本上不会诱导所述个体的急性心率降低或心脏传导阻滞的情况下施用所述标准剂量。

[0116] 在一些实施方案中,所述个体患有中度活动性克罗恩病。

[0117] 在一些实施方案中,所述个体患有重度活动性克罗恩病。

[0118] 在一些实施方案中,所述个体对常规疗法具有不充分反应。

[0119] 在一些实施方案中,所述常规疗法选自皮质类固醇、免疫抑制剂和生物制剂中的至少一种。

[0120] 在一些实施方案中,所述常规疗法选自以下中的至少一种:泼尼松、布地奈德、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、英夫利昔单抗、阿达木单抗或培赛利珠单抗。

[0121] 在一些实施方案中,所述个体不被共施用TNFα抑制剂。

[0122] 在一些实施方案中,所述个体患有CD≥3个月。

[0123] 在一些实施方案中,所述个体患有涉及至少回肠的CD。在一些实施方案中,所述个体患有涉及至少结肠的CD。在一些实施方案中,所述个体患有涉及至少回肠和结肠的CD。在一些实施方案中,CD诊断已经通过内窥镜检查确认。在一些实施方案中,CD诊断已经通过组织病理学确认。

[0124] 在一些实施方案中,所述个体的CDAI得分≥200且≤450。在一些实施方案中,所述个体的CDAI得分≥220。在一些实施方案中,所述个体的CDAI得分≥300。在一些实施方案中,所述个体的CDAI得分≥200、210、220、225、230、240、250、260、270、275、280、290、300、

310、320、325、330、340、350、360、370、375、380、390、400、410、420、425、430、440、450、460、470、475、480、490、或500或前述的任何范围。例如,在一些实施方案中,所述CDAI得分≥220且≤300。

[0125] 在一些实施方案中,所述个体的未加权平均最差每日AP得分≥2或未加权平均每日稀便水样便SF得分≥4。

[0126] 在一些实施方案中,所述个体的SES-CD≥6。在一些实施方案中,所述个体的SES-CD≥4伴有孤立性回肠疾病。

[0127] 在一些实施方案中,所述个体具有炎症迹象。在一些实施方案中,所述个体患有活动性克罗恩病伴有炎症迹象。

[0128] 在一些实施方案中,在不导致心率降低大于6bpm的情况下施用化合物1。

[0129] 在一些实施方案中,在对心率没有如用其他S1P受体调节剂所观察到的首剂作用的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在对AV传导没有如用其他S1P受体调节剂中所观察到的首剂作用的情况下施用化合物1。

[0130] 在一些实施方案中,治疗方法用于改善内窥镜反应。在一些实施方案中,治疗方法用于内窥镜改善,例如,改善黏膜的内窥镜表现。

[0131] 在一些实施方案中,治疗方法用于实现临床缓解APSF。

[0132] 在一些实施方案中,治疗方法用于将CDAI降低至<150。

[0133] 在一些实施方案中,治疗方法用于改善临床反应CDAI。

[0134] 在一些实施方案中,治疗方法用于改善临床反应APSF。

[0135] 在一些实施方案中,治疗方法用于改善临床反应CDAI-70。

[0136] 在一些实施方案中,治疗方法用于改善临床反应APSF-30。

[0137] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低基线CDAI得分。

[0138] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低基线SES-CD。

[0139] 在一些实施方案中,治疗方法用于增加具有PRO2临床反应的受试者的比例。

[0140] 在一些实施方案中,治疗方法用于增加具有内窥镜反应和PRO2临床缓解的受试者的比例。

[0141] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低基线绝对淋巴细胞计数。

[0142] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低基线粪便钙防卫蛋白(FCP)浓度。在一些实施方案中,治疗方法进一步包括监测粪便钙防卫蛋白的水平。

[0143] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低C反应蛋白(CRP)浓度的基线。在一些实施方案中,所述治疗进一步包括监测C反应蛋白(CRP)的水平。

[0144] 在一些实施方案中,治疗方法用于增加实现内窥镜缓解的受试者的比例。

[0145] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低炎性肠病问卷(IBDQ)的基线。

[0146] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低CD-PRO的基线。

[0147] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低SF-36的基线。

[0148] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低EQ-5D的基线。

[0149] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低WPAI-CD的基线。

[0150] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低腹痛的基线。

[0151] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低腹痛NRS的基线。

[0152] 在一些实施方案中,治疗方法用于改善PGIC的基线。

[0153] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低相对于基线的PRO2的AP或SF子得分。

[0154] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低相对于基线的罗巴茨组织病理学指数得分。

[0155] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低如通过PRO2和FCP浓度测量的缓解时间。

[0156] 在一些实施方案中,治疗方法是用于降低如通过PRO2和FCP浓度测量的反应时间。

[0157] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低CD相关的住院治疗和手术的概率。

[0158] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低引流瘘管的数量和/或百分比。

[0159] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低引流瘘管的数量。

[0160] 在一些实施方案中,治疗方法是用于降低引流瘘管的百分比。

[0161] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低引流肠外瘘的数量和/或百分比。

[0162] 在一些实施方案中,治疗方法用于降低引流直肠阴道瘘的数量和/或百分比。

[0163] 在一些实施方案中,治疗方法用于维持瘘管闭合。

[0164] 在一些实施方案中,治疗包括诱导和/或维持临床反应;改善黏膜的内窥镜表现;和/或诱导和/或维持临床缓解。

[0165] 在一些实施方案中,治疗包括黏膜愈合。

[0166] 在一些实施方案中,治疗包括诱导和/或维持黏膜愈合。

[0167] 在一些实施方案中,治疗包括改善黏膜愈合指数。

[0168] 在一些实施方案中,治疗用于诱导临床缓解。在一些实施方案中,治疗用于维持临床缓解。在一些实施方案中,治疗用于诱导和维持临床缓解。

[0169] 在一些实施方案中,治疗用于诱导临床反应。在一些实施方案中,治疗用于维持临床反应。在一些实施方案中,治疗用于诱导和维持临床反应。

[0170] 在一些实施方案中,治疗用于无皮质类固醇的缓解。

[0171] 在一些实施方案中,治疗用于内窥镜缓解。

[0172] 在一些实施方案中,治疗是减轻克罗恩病的体征和/或症状。在一些实施方案中,治疗是减轻克罗恩病的体征。在一些实施方案中,治疗是减轻克罗恩病的症状。

[0173] 在一些实施方案中,治疗是诱导和/或维持黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导和/或维持临床缓解和/或临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床缓解和临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导临床缓解和/或临床反应。在一些实施方案中,治疗是维持临床缓解和/或临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导临床缓解和临床反应。在一些实施方案中,治疗是维持临床缓解和临床反应。在一些实施方案中,治疗是减轻克罗恩病的体征和/或症状。在一些实施方案中,治疗是减轻克罗恩病的体征和症状。在一些实施方案中,治疗是减轻克罗恩病的体征。在一些实施方案中,治疗是减轻克罗恩病的症状。在一些实施方案中,治疗是减轻中度至重度活动性克罗恩病的体征和症状,并且诱导和维持所述疾病的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是减轻克罗恩病的症状。在一些实施方案中,治疗是减轻对常规疗法具有不充分反应的个体的体征和症状,并且诱导和维持所述个体的中度至重度活动性克罗恩病的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是减轻对常规疗法丧失反应或不耐受的个体的体征和症状并且诱导和维持所述个体的中度至重度活动性克罗恩病的临床缓解。在一些实施方案中,治

疗是减轻患有中度至重度活动性克罗恩病的个体的体征和症状并且诱导和维持所述个体的临床反应,所述个体对常规疗法具有不充分反应。在一些实施方案中,治疗是减轻患有中度至重度活动性克罗恩病的个体的体征和症状并且诱导和维持所述个体的临床反应,所述个体对常规疗法丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,治疗是诱导和/或维持临床缓解和/或黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床缓解和黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导临床缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是维持临床缓解。在一些实施方案中,治疗是维持黏膜愈合。在一些实施方案中,治疗是实现和/或维持诱导反应者的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是实现和维持诱导反应者的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是实现诱导反应者的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是维持诱导反应者的临床缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导和/或维持临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导和维持临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导临床反应。在一些实施方案中,治疗是维持临床反应。在一些实施方案中,治疗是诱导内窥镜改善。在一些实施方案中,治疗是维持内窥镜改善。在一些实施方案中,治疗是实现内窥镜改善。在一些实施方案中,治疗是改善内窥镜缓解。在一些实施方案中,治疗是维持内窥镜缓解。在一些实施方案中,治疗是诱导组织学愈合。在一些实施方案中,治疗是维持组织学愈合。在一些实施方案中,治疗是改善排便频率。在一些实施方案中,治疗是维持排便频率的改善。在一些实施方案中,治疗是改善黏膜的内窥镜表现。在一些实施方案中,治疗是维持黏膜的内窥镜改善。在一些实施方案中,治疗是改善诱导期间的黏膜的内窥镜表现。在一些实施方案中,治疗是消除使用皮质类固醇的需要。在一些实施方案中,治疗允许减少皮质类固醇的使用。在一些实施方案中,治疗允许使用较低剂量的皮质类固醇。在一些实施方案中,治疗是实现无皮质类固醇的缓解。在一些实施方案中,治疗是维持无皮质类固醇的缓解。在一些实施方案中,治疗包括皮质类固醇逐渐减少。在一些实施方案中,治疗包括停止使用皮质类固醇。在一些实施方案中,治疗是改善内窥镜子得分。在一些实施方案中,治疗是维持内窥镜子得分的改善。

[0174] 在一些实施方案中,患者被施用治疗有效量的化合物1或其盐持续诱导期以治疗克罗恩病。在一些实施方案中,诱导期是14周长。在一些实施方案中,诱导期是20周长。在一些实施方案中,诱导期是8、9、10、11、12、13、15,16、17、18、19、24、25或30周长。根据一些实施方案,在诱导期期间,患者接受相当于2.0mg的化合物1或其盐的诱导剂量。根据一些实施方案,在诱导期期间,患者接受相当于3.0mg的化合物1或其盐的诱导剂量。

[0175] 在诱导期期间,根据一些实施方案,化合物1或其盐施用每天一次。在诱导期期间,根据一些实施方案,化合物1或其盐施用每天两次。在一些实施方案中,在诱导期期间,化合物1或其盐施用每天三次或四次。

[0176] 根据一些实施方案,在诱导期期间,对于诱导期的第一周,患者接受相当于2.0mg的化合物1或其盐的第一诱导剂量。根据一些实施方案,在诱导期期间,在诱导期的第一周之后(即,直到诱导期结束的第二周),患者接受相当于3.0mg的化合物1或其盐的第二诱导剂量。

[0177] 在一些实施方案中,在诱导期的第一部分即14周长的时间内患者接受第一剂量剂,然后在诱导期的第二部分即6周长的时间内接受第二剂量。根据一些实施方案,诱导期

的第一部分的第一剂量相当于2.0mg的化合物1或其盐。根据一些实施方案,诱导期的第二部分的第二剂量相当于3.0mg的化合物1或其盐。根据一些实施方案,诱导期的第二部分的第二剂量相当于2.0mg的化合物1或其盐。

[0178] 在一些实施方案中,由于在诱导期期间用化合物1或其盐治疗,在被诊断为患有中度至重度克罗恩病的有需要的患者中实现了内窥镜缓解或SES-CD相对于基线降低≥50%。在一些实施方案中,由于在诱导期后用化合物1或其盐治疗,在被诊断为患有中度至重度克罗恩病的有需要的患者中实现了CDAI小于150。在一些实施方案中,在如本文所述的诱导期期间治疗后,患者可以实现SES-CD得分相对于基线的显著变化。在一些实施方案中,在如本文所述的诱导期期间治疗后,患者可以实现CDAI得分相对于基线的显著变化。

[0179] 在一些实施方案中,患者被施用治疗有效量的化合物1或其盐持续维持期以治疗克罗恩病。在一些实施方案中,所述维持期是38周长。在一些实施方案中,所述维持期是20、21、22、23、24、25、26、28、30、32、34、35周长。在一些实施方案中,所述维持期更长,例如52周或至少52周、100周或至少100周、208周或至少208周,或患者的一生。

[0180] 据一些实施方案,在维持期期间,患者接受相当于2.0mg的化合物1或其盐的维持剂量。根据一些实施方案,在维持期期间,患者接受相当于3.0mg的化合物1或其盐的维持剂量。

[0181] 在维持期期间,根据一些实施方案,化合物1或其盐施用每天一次。在一些实施方案中,在维持期期间,化合物1或其盐施用每天两次。在一些实施方案中,在维持期期间,根据一些实施方案,化合物1或其盐施用每天三次或四次。

[0182] 在一些实施方案中,由于在维持期后用化合物1或其盐治疗,在被诊断为患有中度至重度克罗恩病的有需要的患者中实现了临床缓解或CDAI小于150。在一些实施方案中,由于在维持期后用化合物1或其盐治疗,在被诊断为患有中度至重度克罗恩病的有需要的患者中实现了内窥镜缓解(SES-CD≤4并且相对于基线降低至少2分,且没有>1的子得分)或SES-CD相对于基线降低≥50%。

[0183] 在一些实施方案中,不推荐将化合物1用于患有活动性重度感染的个体。在一些实施方案中,不推荐将化合物1用于患有活动性感染的个体。在一些实施方案中,不推荐将化合物1用于患有重度感染的个体。在一些实施方案中,在感染得到控制之前,不推荐将化合物1用于患有活动性重度感染的个体。在一些实施方案中,在感染得到控制之前,不推荐将化合物1用于患有活动性感染的个体。在一些实施方案中,在感染得到控制之前,不推荐将化合物1用于患有重度感染的个体。在一些实施方案中,化合物1的施用不是在活动性感染期间开始的。在一些实施方案中,监测个体的感染。在一些实施方案中,如果个体发生感染,则停止施用化合物1。在一些实施方案中,如果感染变得严重,则停止施用化合物1。在一些实施方案中,如果个体发生感染,则中止施用化合物1。在一些实施方案中,化合物1不施用至患有感染的个体。在一些实施方案中,在活动性感染期间不施用化合物1。在一些实施方案中,化合物1的施用不是在活动性感染期间开始的;如果在施用期间发生感染,则对个体进行监测;并且如果感染变得严重则停止施用。在一些实施方案中,感染是轻度的。在一些实施方案中,感染是中度的。在一些实施方案中,感染是重度的。在一些实施方案中,感染是严重的。在一些实施方案中,感染是严重的不良事件。在一些实施方案中,感染是呼吸道感染。

[0184] 在一些实施方案中,在不引起严重的不良事件的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起与心率相关的严重不良事件的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起与心率变化相关的严重不良事件的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起与升高的心率相关的严重不良事件的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起与心动过缓相关的严重不良事件的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起与AV阻滞相关的严重不良事件的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起与AV传导相关的严重不良事件的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起心动过缓的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起AV阻滞的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不会在治疗的第一天引起心率多于轻度的降低(例如,>10bpm)的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在没有如用其他S1P受体调节剂中所观察到的首剂作用的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在没有用其他S1P受体调节剂所观察到的首剂心血管作用的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在心率没有症状变化的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在心律没有症状性改变的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在无需逐步调整以避免用其他S1P受体调节剂观察到的首剂作用的情况下施用化合物1。

[0185] 在一些实施方案中,在不增加肝功能测试(LFT)的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起升高的LFT的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加ALT的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加AST的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加ALT>3X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加ALT>2.5X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加ALT>2X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加ALT>1.5X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加AST>3X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加AST>2.5X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加AST>2X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加AST>1.5X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加胆红素的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加胆红素>3XULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加胆红素>2.5XULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加胆红素>2XULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加胆红素>1.5XULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加γ-谷氨酰转移酶(GGT)的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加GGT>3X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加GGT>2.5X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加GGT>2X ULN的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不增加GGT>1.5X ULN的情况下施用化合物1。

[0186] 在一些实施方案中,在不引起肺功能测试异常的情况下施用化合物1。在一些实施方案中,在不引起黄斑水肿的情况下施用化合物1。

[0187] 在一些实施方案中,个体对用于治疗克罗恩病的另一种药剂具有不充分反应、丧失反应、不耐受或显示出对另一种药剂的依赖。在一些实施方案中,个体对用于治疗克罗恩病的其他药剂具有不充分反应。在一些实施方案中,个体对用于治疗克罗恩病的另一种药剂丧失反应。在一些实施方案中,个体对用于治疗克罗恩病的另一种药剂不耐受。在一些实施方案中,个体需要持续的类固醇疗法。在一些实施方案中,其他药剂是至少一种选自以下的药剂:TNFα拮抗剂、糖皮质类固醇、整合素拮抗剂和免疫抑制剂,以及氨基水杨酸盐。

[0188] 在一些实施方案中,个体对常规疗法具有不充分反应、丧失反应或不耐受。在一些实施方案中,个体对常规疗法具有不充分反应。在一些实施方案中,个体对常规疗法丧失反应。在一些实施方案中,个体对常规疗法不耐受。在一些实施方案中,常规疗法选自:至少一种选自以下的药剂:TNFα拮抗剂、糖皮质类固醇、整合素拮抗剂和免疫抑制剂以及氨基水杨酸盐。在一些实施方案中,常规疗法选自中的至少一种:6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、环孢菌素和甲氨蝶呤。

[0189] 在一些实施方案中,个体先前被施用糖皮质类固醇和/或氨基水杨酸盐。在一些实施方案中,个体先前被施用TNFα拮抗剂、整合素拮抗剂和免疫抑制剂。

[0190] 在一些实施方案中,糖皮质类固醇是口服糖皮质类固醇。在一些实施方案中,氨基水杨酸盐是5-氨基水杨酸盐。在一些实施方案中,整合素拮抗剂被称为整合素受体拮抗剂。在一些实施方案中,TNFα拮抗剂被称为TNFα阻断剂。在一些实施方案中,免疫抑制剂被称为免疫调节剂。在一些实施例中,先前的常规疗法被称为先前的治疗。

[0191] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是口服施用的。

[0192] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物被配制为适于口服施用的胶囊剂或片剂。

[0193] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物选自:化合物1;化合物1的钙盐;和化合物1的L-精氨酸盐。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的L-精氨酸盐。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的无水、非溶剂化结晶形式的L-精氨酸盐。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的无水、非溶剂化结晶形式。

[0194] 在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的口服5-ASA化合物。在一些实施方案中,个体还被施用稳定剂量的口服5-ASA化合物。

[0195] 在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的口服糖皮质类固醇疗法。在一些实施方案中,个体还被施用稳定剂量的口服糖皮质类固醇疗法。在一些实施方案中,糖皮质类固醇是泼尼松,例如以剂量≤10mg/天或≤20mg/天的泼尼松,或等效的类固醇。在一些实施方案中,糖皮质类固醇是例如以剂量≤9mg/天的布地奈德,或等效类固醇。

[0196] 在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的免疫抑制剂。在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的硫嘌呤。在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的硫唑嘌呤。在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的6-巯基嘌呤。在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的硫代鸟嘌呤(也称为硫鸟嘌呤或6-硫鸟嘌呤)。

[0197] 在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的益生菌。在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的康萃乐(Culturelle)。在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的布拉氏酵母菌(Saccharomyces boulardii)。

[0198] 在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的抗腹泻药。在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的洛派丁胺。在一些实施方案中,个体还被施用治疗剂量的地芬诺酯和阿托品。

[0199] 还提供了这样的药物组合物,其包含标准剂量的化合物1或其药学上可接受的盐、

水合物或溶剂化物和任选地一种或多种药学上可接受的载体。还提供了这样的药物组合物,其包含化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,任选地一种或多种药学上可接受的载体。一种或多种载体必须是在与配制品的其他成分相容并且对其接受者不过度有害的意义上“可接受的”。

[0200] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物以未加工或纯化学品(例如以胶囊配制品中的粉末)施用。

[0201] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物被配制为进一步包含一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0202] 药物组合物可以通过任何合适的方法制备,通常通过将一种或多种活性化合物与液体或细碎的固体载体或二者以所需比例均匀混合,并且然后(如果需要的话)使所得的混合物形成所需形状。

[0203] 常规赋形剂,如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂可用于口服施用的片剂和胶囊剂中。可以使用本领域技术人员熟知的技术将本文所述的化合物配制成药物组合物。除了本文提及的那些之外,合适的药学上可接受的载体是本领域已知的;例如,参见Remington,The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2000,Lippincott Williams&Wilkins,(编辑:Gennaro等人)。

[0204] 对于口服施用,药物组合物可以呈例如片剂或胶囊剂的形式。所述药物组合物优选地以含有特定量的活性成分的剂量单位的形式制造。此类剂量单位的例子是胶囊剂、片剂、散剂、颗粒剂或混悬剂,其具有常规添加剂如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉;具有粘合剂如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;具有崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠;以及具有润滑剂如滑石或硬脂酸镁。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂、和可分散颗粒剂。固体载体可以是还可以充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或包封材料的一种或多种物质。

[0205] 在散剂中,载体是与细碎的活性组分混合在一起的细碎的固体。

[0206] 在片剂中,活性组分与具有必要结合能力的载体以合适的比例混合并且被压制成所需的形状和尺寸。

[0207] 散剂和片剂可以含有不同百分比量的活性化合物。散剂或片剂中的代表量可以是活性化合物的从0.5至约90百分比。然而,技术人员将知道何时需要超出此范围的量。用于散剂和片剂的合适的载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”包括活性化合物与作为提供胶囊剂的载体的包封材料的配制品,在所述配制品中具有或不具有载体的活性组分被载体包围,从而与其缔合。类似地,扁囊剂和锭剂也包括在内。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适于口服施用的固体剂型。

[0208] 药物制剂优选呈单位剂型。在此类形式中,制剂被细分为含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装制剂,所述包装含有离散量的制剂,如包装的片剂或胶囊剂。此外,单位剂型可以是胶囊剂或片剂本身,或者它可以是适当数量的这些包装形式中的任一种。

[0209] 进一步的实施方案包括在以下实施例中公开的实施方案,不应将所述实施例视为

以任何方式加以限制。

[0210] 实施例

[0211] 实施例1

[0212] 在健康受试者的1期单次递增剂量临床试验中,化合物1在高达1mg的剂量下仅显示出外周血淋巴细胞的适度下降。相比之下,3mg和5mg剂量引起外周血淋巴细胞绝对数量明显的剂量反应性下降。在健康受试者的1期多次递增剂量临床试验中,2mg或3mg的化合物1给药长达21天是安全的且良好耐受的,并且这两种剂量均降低了外周淋巴细胞计数。在另一项1期研究中,30名成人受试者每天接受一次2mg的化合物1(第1天至第7天),然后每天接受一次3mg的化合物1(第8天至第12天),并且最后每天接受一次4mg的化合物1(第13天至第14天)。没有显著的安全性发现,并且受试者良好地耐受2、3和4mg的剂量。在用化合物1治疗后,在第8天和第15天分别观察到46%和65%的淋巴细胞减少。

[0213] 总之,这些1期研究表明,高达4mg的化合物1剂量是良好耐受的,并且没有显著的安全性发现,并且用2mg和3mg的化合物1治疗导致外周淋巴细胞计数显著减少。

[0214] 实施例2

[0215] 如表1所示制备由含有化合物1的L-精氨酸盐的即释硬明胶胶囊构成的配制品。

[0216] 表1

[0217]

| | 配制品 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **0.1 mg** | **0.35 mg** | **0.5 mg** | **1 mg** | **2 mg** |

[0218]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物1的L-精氨酸盐(mg/胶囊) | 0.14 | 0.48 | 0.69 | 1.38 | 2.76 |
| 空胶囊重量(mg)* | 38.0 | 61.0 | 61.0 | 61.0 | 61.0 |
| 总胶囊目标重量(mg)** | 38.14 | 61.48 | 61.69 | 62.38 | 63.76 |

[0219] *大约重量。基于胶囊规格

[0220] **通过将填充和空胶囊重量组合在一起计算得出的理论总重量

[0221] 实施例3

[0222] 如表2所示制备由含有化合物1的L-精氨酸盐的即释片剂构成的配制品。

[0223] 表2

[0224]

| 片剂强度 | 0.5 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
|---|---|---|---|---|
| 化合物1的L-Arg盐 | 0.69 | 1.381 | 2.762 | 4.143 |
| 甘露糖醇Pearlitol® 100SD | 54.81 | 54.119 | 52.738 | 51.357 |
| 微晶纤维素 – Avicel® PH102 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| 羧基乙酸淀粉钠 – Explotab® | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 硬脂酸镁 | 0.5 | 0.5 | 1 | 0.5 |
| Opadry® II Blue | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 总片剂目标重量 | 104 | 104 | 104 | 104 |

[0225] 实施例4

[0226] 一项2期、多中心、随机分组、双盲、安慰剂对照、平行组研究将评价两种剂量的化

合物1相比于安慰剂在患有中度至重度活动性CD受试者中的功效、安全性和耐受性。所述研究将由确定受试者资格的筛选期、双盲诱导治疗期(Induction Period)、随后的延长期(Extension Period)和随访期组成。

[0227] 诱导期

[0228] 将有资格的受试者以双盲的方式(1:1:1比率)随机分组以接受3mg的化合物1、2mg的化合物1或匹配的安慰剂。

[0229] 扩展期

[0230] 所有完成诱导期的受试者均可以进入扩展期。根据受试者的诱导期治疗和诱导期结束时的临床反应,他们将被分配在扩展期内接受2mg或3mg的化合物1。

[0231] 入选标准

[0232] • 18至80岁的男性或女性

[0233] • 能够提供书面知情同意或批准并且遵守方案评估时间表

[0234] • 诊断患有CD≥3个月

[0235] • 在筛选时患有中度至重度活动性CD

[0236] • 对用于治疗CD的≥1种的以下疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受:

[0237] o a.口服皮质类固醇(例如,泼尼松或其等效物、布地奈德)

[0238] o b.免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤[AZA]、6巯基嘌呤[6MP]

[0239] 或甲氨蝶呤[MTX])

[0240] o c.肿瘤坏死因子(TNFα)拮抗剂(例如,英夫利昔单抗、

[0241] 阿达木单抗、培赛利珠单抗或生物仿制药)

[0242] o d.整合素受体拮抗剂(例如,维多利珠单抗)

[0243] o e.白细胞介素12/白细胞介素23拮抗剂(例如,优特吉努单抗)

[0244] • 有生育能力的女性必须未怀孕

[0245] • 有生育能力的女性和男性必须使用避孕

[0246] • 白细胞介素12/白细胞介素23拮抗剂(例如,优特吉努单抗)排除标准

[0247] • 对用于治疗CD的来自≥2类的市售生物制剂的药剂(即,TNFα拮抗剂、白细胞介素12/白细胞介素23拮抗剂和整合素受体拮抗剂)具有不充分反应(即原发性无反应)的病史

[0248] • 在筛选时患有溃疡性结肠炎、不确定性结肠炎、显微镜结肠炎、缺血性结肠炎、放射性结肠炎、憩室病相关结肠炎、中毒性巨结肠或活动性感染性结肠炎或艰难梭菌(Clostridium difficile)

[0249] 毒素检测呈阳性

[0250] • 患有功能性或术后短肠综合征或任何可能需要手术或干扰功效评估的相关并发症

[0251] • 随机分组前≤8周进行用于腹腔内脓肿的手术治疗或随机分组前≤4周进行用于肛周脓肿的手术治疗

[0252] • 随机分组前≤24周进行肠切除或随机分组前≤12周进行其他腹腔内手术

[0253] • 进行回肠造口术或结肠造口术

[0254] • 随机分组前≤4周患有需要静脉注射(IV)一种或多种抗生素/

[0255] 药物的严重感染。

[0256] • 患有原发性或继发性免疫缺陷综合征、机会性感染或感染HIV、HBV、HCV或结核病(活动性或潜伏性)

[0257] • 患有临床相关的心血管病症或正在接受可能影响心血管功能的治疗

[0258] • 患有活动性视网膜病变或黄斑水肿

[0259] • 在筛选时一秒用力呼气量或用力肺活量<70％的预测值

[0260] • 正在哺乳的哺乳期女性

[0261] • 在研究者看来,可能使受试者面临一种或多种安全性事件风险增加或干扰方案-指定的程序或对研究治疗具有依从性的任何急性疾病或医学状况包括认知障碍和酒精/药物滥用/依赖或疑似严重疾病的体征/症状

[0262] 终点

[0263] 主要终点是在第14周实现内窥镜反应的受试者的比例。次要终点包括:

[0264] • 在第14周实现临床缓解APSF的受试者的比例

[0265] • 至多第14周访视时实现CDAI<150的受试者的比例

[0266] • 至多第14周访视时实现临床反应CDAI的受试者的比例

[0267] • 至多第14周访视时实现临床反应APSF的受试者的比例

[0268] • 至多第14周访视时实现临床反应CDAI-70的受试者的比例

[0269] • 至多第14周访视时实现APSF-30临床反应的受试者的比例

[0270] • 至多14周访视时CDAI得分相对于基线的变化

[0271] • 在第14周SES-CD相对于基线的变化

[0272] • 在第14周具有PRO2临床反应的受试者的比例

[0273] • 在第14周具有内窥镜反应和PRO2临床缓解的受试者的比例

[0274] • 至多第14周访视时绝对淋巴细胞计数相对于基线的变化和百分比变化

[0275] • 第2、4、6、10和14周FCP浓度相对于基线的变化和百分比变化

[0276] • 第2、4、6、10和14周CRP浓度相对于基线的变化和百分比变化

[0277] • 在第14周实现内窥镜缓解的受试者的比例

[0278] 实施例5

[0279] 一项包含五个子研究的无缝2/3期、多中心、随机分组、双盲研究将评价化合物1在患有中度至重度活动性CD受试者中的功效、安全性和耐受性。

[0280] 受试者将对至少一种当前的CD疗法(例如皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂)难治或不耐受。对皮质类固醇和/或免疫抑制剂难治或不耐受的受试者可能先前暴露于生物制剂或未接触过生物制剂。将允许随机分组的受试者继续稳定剂量的5-ASA化合物、低剂量口服皮质类固醇和/或抗腹泻药物作为CD的背景疗法;然而,在诱导期之后继续治疗的受试者可能需要逐渐减少皮质类固醇。

[0281] 五个子研究如下:

[0282] 子研究1:一项2期、随机分组、双盲子研究以评估口服化合物1在患有中度至重度CD受试者中的安全性、耐受性和功效,所述子研究支持用于3期的一个或多个诱导剂量和维持剂量的选择。此子研究的总持续时间长达74周,包括28天筛选期、14周诱导期、52周扩展期和4周随访期。在诱导期期间,将有此子研究资格的受试者以双盲的方式(1:1比率)随机

分组以接受2mg或3mg的化合物1。

[0283] 完成诱导期的所有受试者均可以进入扩展期。如表1所示,根据受试者的诱导期治疗和临床反应,他们将在扩展期内接受2mg或3mg的化合物1。

[0284] 表1子研究1-2期扩展期治疗分配

[0285]

| 诱导期治疗 | 在第14周达到临床反应标准 | 扩展期治疗分配 |
|---|---|---|
| 2 mg的化合物1 | 是 | 2 mg的化合物1 |
| | 否 | 2 mg或3 mg的化合物1(1:1) |
| 3 mg的化合物1 | 是 | 3 mg的化合物1 |
| | 否 | 3 mg的化合物1 |

[0286]

[0287] 受试者必须达到以下标准中的至少一种才能被视为反应者(“反应标准”):

[0288] • 临床反应克罗恩病活动指数(CDAI):临床缓解CDAI或CDAI相对于基线降低≥100分

[0289] o临床缓解CDAI:CDAI<150

[0290] • 内窥镜反应:内窥镜缓解或克罗恩病简单内窥镜得分(SES-CD)

[0291] 相对于基线降低≥50%

[0292] o内窥镜缓解:SES-CD≤4并且相对于基线降低至少2分且没有>1的子得分。

[0293] 子研究2:一项2b期、随机分组、双盲、安慰剂对照、剂量范围诱导子研究,以评价作为诱导疗法的化合物1并且选择一个或多个诱导剂量和维持剂量用于3期中的继续评价。此子研究的总持续时间长达28周,包括28天筛选期、14周诱导期、6周扩展诱导(EI)期和4周随访期。将有资格的受试者以双盲的方式(1:1:1比率)随机分组以接受3mg的化合物1、2mg的化合物1或匹配的安慰剂。为了确定一定比例的接受2mg或3mg的化合物1的受试者是否可能是延迟的反应者并且是否可能受益于扩展的诱导治疗,在第14周未达到反应标准的所有受试者将进入6周的EI期,总计长达20周的诱导治疗。在EI期,受试者将根据其诱导期治疗接受2mg或3mg的化合物1。

[0294] 子研究3:一项3期、随机分组、双盲、安慰剂对照的子研究以评价作为诱导疗法的化合物1。此子研究的总持续时间长达28周,包括28天筛选期、14周诱导期、6周EI期和4周随访期。将有资格的受试者以双盲的方式(2:1比率)随机分组至化合物1的选定剂量(2mg或3mg)或安慰剂治疗。为了确定一定比例的接受2mg或3mg的化合物1的受试者是否可能是延迟的反应者并且是否可能受益于扩展的诱导治疗,在第14周未达到反应标准的所有受试者将进入6周的EI期,总计长达20周的诱导治疗。在EI期,受试者将根据其诱导期治疗接受2mg或3mg的化合物1。子研究4:一项3期、随机分组、双盲、安慰剂对照的子研究以评价作为维持疗法的化合物1。此子研究的总持续时间长达42周,包括38周的治疗期和4周的随访期。在子研究2或子研究3中完成治疗并且示出了临床改善的受试者可能有资格进行子研究4。将受试者以双盲的方式随机分组(1:1比率)至安慰剂或化合物1持续长达38周;随机分组至化合

物1的受试者将接受他们在母研究或子研究的最后一次访视时接受的相同的化合物1剂量(2mg或3mg)。

[0295] 子研究5:针对完成至少52周治疗的受试者的长时程扩展(LTE)子研究。此研究的总持续时间长达212周,包括208周的治疗期和4周的随访期。分别完成至少52周和66周治疗的子研究4和子研究1的受试者将有资格进入这项具有长达208周的治疗期和4周的随访期的LTE研究。

[0296] 入选标准:

[0297] 1.同意时年龄在18至80岁(含)的受试者

[0298] 2.能够提供书面知情同意并且遵守方案

[0299] 评估时间表

[0300] 3.随机分组前患有CD≥3个月,最少涉及回肠和/或结肠

[0301] ;过去任何时间都可以通过内窥镜检查和/或

[0302] 组织病理学确认。筛选内窥镜检查和组织病理学报告可以作为病历中没有诊断内窥镜检查报告的受试者的源文件

[0303] 4.筛选时患有中度至重度活动性CD,定义为:

[0304] -克罗恩病活动指数(CDAI)得分≥220且≤450,以及

[0305] -未加权平均最差每日腹痛(AP)得分≥2(使用4分量表;即,0[无]至3[重度])或未加权平均每日稀便/水样便频率(SF)

[0306] (布里斯托大便分类法[BSFS]6型或7型)得分≥4,以及

[0307] -患有孤立性回肠疾病的受试者的克罗恩病简单内窥镜得分(SES-CD)≥6或SES-CD≥4

[0308] 5.对用于治疗CD的≥1种的以下疗法显示出不充分反应、丧失反应或不耐受:

[0309] -口服皮质类固醇(例如,泼尼松[或其等效物]或布地奈德)

[0310] -免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤或甲氨蝶呤)

[0311] 排除标准:

[0312] 1.对用于治疗CD的来自≥2类的市售生物制剂的药剂(即,TNFα拮抗剂、白细胞介素12/白细胞介素23拮抗剂和整合素受体拮抗剂)具有不充分反应(即原发性无反应)史

[0313] 2.在筛选时患有溃疡性结肠炎、不确定性结肠炎、显微镜结肠炎、缺血性结肠炎、放射性结肠炎、憩室病相关结肠炎、中毒性巨结肠或活动性感染性结肠炎或艰难梭菌毒素检测呈阳性

[0314] 3.患有功能性或术后短肠综合征(即,具有>3次小肠切除术)或任何可能需要手术或干扰功效评估的相关并发症

[0315] 4.随机分组前≤8周进行用于腹腔内脓肿的手术治疗或随机分组前≤4周进行用于肛周脓肿的手术治疗

[0316] 5.随机分组前≤24周进行肠切除或随机分组前≤12周进行其他腹腔内手术。经历先前的结肠切除或回结肠切除术的受试者必须保留>25cm的结肠

[0317] 6.进行回肠造口术或结肠造口术

[0318] 7.随机分组前≤4周患有需要静脉注射一种或多种抗生素/一种或多种药物的严重感染

[0319] 8.患有原发性或继发性免疫缺陷综合征、具有器官移植史、机会性感染史、播散性单纯疱疹或带状疱疹史、具有人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒或活动性丙型肝炎病毒或其检测呈阳性

[0320] 9.正在哺乳的哺乳期女性

[0321] 给药和施用

[0322] 对于子研究1、子研究2和子研究3,在3mg的化合物1治疗组中,对于第1周,招募的患者将每天一次(qd)口服服用一片含有2mg的化合物1的片剂和一片匹配的安慰剂片剂。从第2周开始,招募的患者将每天一次口服服用一片含有2mg的化合物1的片剂和一片含有1mg的化合物1的片剂(化合物1的总每日剂量为3mg)。在先前的治疗期接受2mg剂量的化合物1然后被分配到3mg剂量的化合物1的受试者将从治疗开始接受3mg的化合物1。在2mg的化合物1治疗组中,招募的患者将接受a)一片含有2mg的化合物1的片剂和一片匹配的安慰剂片剂,或b)如果3mg组中止,则接受一片含有2mg的化合物1的片剂。在安慰剂组中,每天一次口服服用两片匹配的安慰剂片剂,或每天一次口服服用一片匹配的安慰剂片剂(如果中止3mg剂量的化合物1)。

[0323] 对于子研究4,在3mg的化合物1治疗组中,招募的患者将每天一次口服服用一片含有2mg的化合物1的片剂和一片含有1mg的化合物1的片剂(化合物1的总每日剂量为3mg)。在2mg的化合物1治疗组中,招募的患者将接受a)一片含有2mg的化合物1的片剂和一片匹配的安慰剂片剂,或b)如果3mg组中止,则接受一片含有2mg的化合物1的片剂。在安慰剂组中,每天一次口服服用两片匹配的安慰剂片剂,或每天一次口服服用一片匹配的安慰剂片剂(如果中止3mg剂量的化合物1)。

[0324] 对于子研究5,在3mg的化合物1治疗组中,招募的患者将每日一次口服服用一片含有2mg的化合物1的片剂和一片含有1mg的化合物1的片剂(化合物1的总每日剂量为3mg)。在2mg的化合物1治疗组中,招募的患者将接受a)一片含有2mg的化合物1的片剂和一片匹配的安慰剂片剂,或b)如果3mg组中止,则接受一片含有2mg的化合物1的片剂。

[0325] 主要终点和次要终点基于子研究变化,并且遵循以下定义:

[0326] 终点定义:

[0327] • 内窥镜反应:内窥镜缓解或SES-CD相对于基线降低≥50%

[0328] • 内窥镜缓解:SES-CD≤4并且相对于基线降低至少2分,且没有>1的子得分

[0329] • 临床反应CDAI:临床缓解CDAI或CDAI相对于基线降低≥100分

[0330] • 临床缓解CDAI:CDAI<150

[0331] • 临床反应PRO2:临床缓解PRO2或PRO2中相对于基线降低≥8分

[0332] • 临床反应CDAI-70:临床缓解CDAI或CDAI相对于基线降低≥

[0333] 70分

[0334] • 临床缓解PRO2:PRO2<8

[0335] • 无皮质类固醇缓解:在第52周前,没有接受皮质类固醇持续≥

[0336] 4周的CDAI<150(对于在基线时接受皮质类固醇的患者)

[0337] 基于上述定义,在第14周达到反应标准的子研究2或子研究3中的受试者(即第14周反应者,定义为满足以下至少1项标准的受试者:内窥镜反应、内窥镜缓解、临床反应CDAI≥100改善、或临床缓解CDAI<150)将有资格在第14周访视完成后进入子研究4。基于上述定

义,在第14周未达到反应标准的子研究2或子研究3中的受试者将有资格在子研究2或子研究3中进行6周EI期。

[0338] 子研究1

[0339] 主要功效终点:

[0340] • 在第14周和第52周SES-CD得分相对于基线的变化

[0341] • 在第14周和第52周CDAI得分相对于基线的变化

[0342] 次要功效终点:

[0343] • 在第14周和第52周具有内窥镜反应的受试者的比例

[0344] • 在第14周和第52周具有临床缓解CDAI的受试者的比例子研究2

[0345] 主要功效终点:

[0346] • 在第14周具有内窥镜反应的受试者的比例

[0347] 次要功效终点:

[0348] • 在第14周具有临床缓解CDAI的受试者的比例

[0349] 子研究3

[0350] 主要功效终点:

[0351] • 在第14周具有内窥镜反应的受试者的比例

[0352] • 在第14周具有临床缓解CDAI的受试者的比例

[0353] 次要功效终点:

[0354] • 在第14周具有临床缓解PRO2的受试者的比例

[0355] • 在第14周具有临床反应CDAI的受试者的比例

[0356] • 在第14周具有内窥镜反应和临床缓解CDAI的受试者的比例

[0357] • 在第14周具有内窥镜缓解的受试者的比例

[0358] 子研究4

[0359] 主要功效终点:

[0360] • 在第52周具有临床缓解CDAI的受试者的比例

[0361] • 在第52周具有内窥镜反应的受试者的比例

[0362] 次要功效终点:

[0363] • 在子研究4基线(定义为第14周访视或EI-第6周访视)时具有临床缓解CDAI的受试者中,在第52周具有临床缓解CDAI的受试者的比例

[0364] • 在子研究4基线时具有内窥镜反应的受试者中,在第52周具有内窥镜反应的受试者的比例

[0365] • 在子研究4基线时接受皮质类固醇的受试者中,在第52周具有无皮质类固醇临床缓解CDAI的受试者的比例

[0366] • 在第52周具有内窥镜缓解的受试者的比例

[0367] • 在第52周具有临床缓解PRO2的受试者的比例

[0368] 子研究5

[0369] 次要功效终点:

[0370] • 直到治疗结束时通过访视具有临床缓解CDAI的受试者的比例

[0371] • 直到治疗结束时通过访视具有临床缓解PRO2的受试者的比例安全性将通过生

命体征、身体检查(包括光学相干断层摄影的眼科检查)、不良事件(AE)、实验室评估(例如,血液学、化学、凝血检查组套(coagulation panel)、仅针对育龄女性的妊娠测试)、12-导联心电图(ECG)、连续动态心电图监测、和肺功能测试以及当地可用的一氧化碳肺部扩散能力。

[0372] 安全性终点

[0373] • 治疗中出现的AE(TEAE)和严重AE(SAE)的发生率

[0374] • 实验室异常的发生率和严重程度

[0375] • 临床显著生命体征、ECG和动态心电图异常的发生率

[0376] • 实验室值(血液学、血清化学、凝血和尿液分析)、ECG和生命体征相对于基线的变化

[0377] 所公开的方法的其他用途对于本领域技术人员来说将尤其基于对此专利文件的审查而变得清楚。

[0378] 本申请还包括下述具体实施方案:

[0379] 1.一种治疗患有克罗恩病的个体的方法,所述方法包括:向有需要的个体施用包含治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐的药物剂型。

[0380] 2.根据权利要求1所述的方法,其中所述个体对用于治疗克罗恩病的选自糖皮质类固醇、免疫抑制剂和生物制剂的至少一种药剂显示出不充分反应、反应丧失或不耐受。

[0381] 3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述剂型在禁食条件下施用。

[0382] 4.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述剂型在进食条件下施用。

[0383] 5.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量相当于约0.5至约5.0mg的化合物1。

[0384] 6.根据权利要求5所述的方法,其中所述治疗有效量是相当于2mg的化合物1的量。

[0385] 7.根据权利要求5所述的方法,其中所述治疗有效量是相当于3mg的化合物1的量。

[0386] 8.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述剂型在无需逐步调整的情况下施用。

[0387] 9.根据权利要求5所述的方法,其中所述个体在第一时间段内被施用相当于2mg的化合物1的量,并且随后在第二时间段内被施用相当于3mg的化合物1的量。

[0388] 10.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中口服施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

[0389] 11.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐被配制为适于口服施用的胶囊剂或片剂。

[0390] 12.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐选自:

[0391] 化合物1;

[0392] 化合物1的钙盐;和

[0393] 化合物1的L-精氨酸盐。

[0394] 13.根据权利要求12所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的L-精氨酸盐。

[0395] 14.根据权利要求13所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的L-精氨酸盐的无水、非溶剂化结晶形式。

[0396] 15.根据权利要求12所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1的无水、非溶剂化结晶形式。

[0397] 16.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中向所述个体每天一次施用所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0398] 17.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法是无性别特异性的。

[0399] 18.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述个体先前被施用选自以下的至少一种药剂:TNFα拮抗剂、整合素拮抗剂和免疫抑制剂。

[0400] 19.根据权利要求18所述的方法,其中所述个体对所述至少一种药剂具有不充分反应、丧失反应或不耐受。

[0401] 20.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中治疗包括诱导和/或维持临床反应;改善黏膜的内窥镜表现;和/或诱导和/或维持临床缓解。

[0402] 21.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述施用不会导致严重的不良事件。

[0403] 22.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在基本上不会诱导所述个体的急性心率降低或心脏传导阻滞的情况下施用所述化合物1。

[0404] 23.根据前述权利要求中任一项所述的方法,所述方法进一步包括在施用化合物1或其药学上可接受的盐期间监测不良事件,并且任选地中断或终止化合物1或其药学上可接受的盐的施用。

[0405] 24.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述个体患有中度至重度活动性克罗恩病。

[0406] 25.根据权利要求24所述的方法,其中所述个体患有中度活动性克罗恩病。

[0407] 26.根据权利要求24所述的方法,其中所述个体患有重度活动性克罗恩病。

[0408] 27.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述个体对常规疗法具有不充分反应。

[0409] 28.根据权利要求27所述的方法,其中所述常规疗法选自皮质类固醇、免疫抑制剂和生物制剂中的至少一种。

[0410] 29.根据权利要求27所述的方法,其中所述常规疗法选自以下中的至少一种:泼尼松、布地奈德、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、英夫利昔单抗、阿达木单抗或培赛利珠单抗。

[0411] 30.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述个体不被共施用TNFα抑制剂。

[0412] 31.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中化合物1是向所述个体施用以用于治疗所述克罗恩病的唯一活性成分。

[0413] 32.一种治疗患有克罗恩病的个体的方法,所述方法包括:

[0414] 在诱导期内向所述有需要的个体施用诱导剂量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中所述诱导期包括至少14周;以及

[0415] 在维持期内向所述有需要的个体施用维持剂量的化合物1或其药学上可接受的

盐。

[0416] 33.根据权利要求32所述的方法,其中所述诱导剂量包含相当于3mg的化合物1的量。

[0417] 34.根据权利要求32或权利要求33中任一项所述的方法,其中所述维持剂量包含相当于2mg的化合物1的量。

[0418] 35.根据权利要求32-34中任一项所述的方法,其中所述维持期包括至少38周。

[0419] 36.根据权利要求32-35中任一项所述的方法,其中在所述诱导剂量和所述维持剂量二者期间以每天一次的频率施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

[0420] 37.根据权利要求32-36中任一项所述的方法,其中所述个体患有中度至重度活动性克罗恩病。

[0421] 38.一种化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐用于治疗个体的克罗恩病的方法中。

[0422] 39.一种化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐用于治疗个体的克罗恩病的方法中,其中所述方法包括:

[0423] 在诱导期内向所述个体施用诱导剂量的所述化合物,其中所述诱导期包括至少14周;以及

[0424] 在维持期内向所述个体施用维持剂量的所述化合物。

[0425] 40.根据权利要求39所述的用于所述用途的化合物,其中所述诱导剂量包含相当于3mg的化合物1的量。

[0426] 41.根据权利要求39或40所述的用于所述用途的化合物,其中所述维持剂量包含相当于2mg的化合物1的量。

[0427] 42.根据权利要求39-41中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述维持期包括至少38周。

[0428] 43.根据权利要求39-42中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中在所述诱导剂量和所述维持剂量二者期间,以每天一次的频率施用所述化合物。

[0429] 44.根据权利要求39-43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述个体患有中度至重度活动性克罗恩病。

[0430] 45.化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐在制造用于治疗个体的中度至重度活动性克罗恩病的方法中的药剂中的用途。

[0431] 46.化合物即(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊烯并[b]吲哚-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐在制造用于治疗个体的中度至重度活动性克罗恩病的方法中的药剂中的用途,其中所述方法包括:

[0432] 在诱导期内向所述个体施用诱导剂量的所述化合物,其中所述诱导期包括至少14周;以及

[0433] 在维持期内向所述个体施用维持剂量的所述化合物。

[0434] 47.根据权利要求46所述的用途,其中所述诱导剂量包含相当于3.0mg的化合物1

的量。

[0435] 48.根据权利要求46或47所述的用途,其中所述维持剂量包含相当于2.0mg的化合物1的量。

[0436] 49.根据权利要求46-48中任一项所述的用途,其中所述维持期包括至少38周。

[0437] 50.根据权利要求46-49中任一项所述的用途,其中在所述诱导剂量和所述维持剂量二者期间,以每天一次的频率施用所述化合物。

[0438] 51.一种治疗患有克罗恩病的个体的方法,所述方法包括:

[0439] 在诱导期内向所述有需要的个体施用诱导剂量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中所述诱导期包括至少14周;

[0440] 测试所述个体的临床反应;以及

[0441] 如果所述个体显示出临床反应,则在维持期内向所述有需要的个体施用维持剂量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0442] 52.根据权利要求51所述的方法,其中所述诱导剂量包含相当于3mg的化合物1的量。

[0443] 53.根据权利要求51或权利要求52中任一项所述的方法,其中所述维持剂量包含相当于2mg的化合物1的量。

[0444] 54.根据权利要求51-53中任一项所述的方法,其中所述维持期包括至少38周。

[0445] 55.根据权利要求51-54中任一项所述的方法,其中在所述诱导剂量和所述维持剂量二者期间以每天一次的频率施用所述化合物1或其药学上可接受的盐。

[0446] 56.根据权利要求51-55中任一项所述的方法,其中所述个体患有中度至重度活动性克罗恩病。

[0447] 57.根据权利要求51-56中任一项所述的方法,其中所述临床反应是克罗恩病简单内窥镜得分(SES-CD)小于或等于4,并且相对于基线降低至少2分,且没有>1的子得分。

[0448] 58.根据权利要求51-56中任一项所述的方法,其中所述临床反应是SES-CD相对于基线下降大于或等于50%。