



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2342205 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

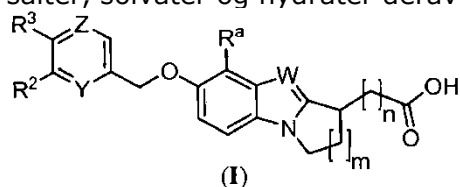
(21)	Translation Published	2016.08.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.20
(86)	European Application Nr.	09789210.3
(86)	European Filing Date	2009.08.26
(87)	The European Application's Publication Date	2011.07.13
(30)	Priority	2008.08.27, US, 190311 P 2009.06.24, US, 269519 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Arena Pharmaceuticals, Inc., 6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, US-USA
(72)	Inventor	JONES, Robert, M., 10937 Corte luz del Sol, San DiegoCalifornia 92130, US-USA BUZARD, Daniel, J., 14494 Janal Way, San DiegoCalifornia 92129, US-USA KAWASAKI, Andrew, M., 10554 Abalone Landing Terrace, San DiegoCalifornia 92130, US-USA KIM, Sun Hee, 8936 Revelstoke Way, San DiegoCalifornia 92126, US-USA THORESEN, Lars, 7130 Shoreline DriveNo. 1110, San DiegoCalifornia 92122, US-USA LEHMANN, Juerg, 9840 La Tortola Ct., San DiegoCalifornia 92129, US-USA ZHU, Xiuwen, 11367 Black Colt Lane, San DiegoCalifornia 92130, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **SUBSTITUTED TRICYCLIC ACID DERIVATIVES AS S1P1 RECEPTOR AGONISTS USEFUL IN THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE AND INFLAMMATORY DISORDERS**

(56) References Cited: WO-A-2008/074821
US-A1- 2005 033 055
VACHAL PETR ET AL: "Highly selective and potent agonists of sphingosine-1-phosphate 1 (S1P1) receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 14, 15 July 2006 (2006-07-15), pages 3684-3687, XP002515397 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2006-05-06]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

1. Forbindelse valgt fra forbindelser med formel (I) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

m er 1 eller 2;

n er 1 eller 2;

Y er N eller CR¹;

Z er N eller CR⁴;

W er N eller CR⁵;

R^a er H eller C₁-C₆-alkyl;

R¹, R², R³ og R⁴ hver er uavhengig valgt fra H, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkyltio, karboksamid, cyano, C₃-C₇-sykloalkoksy, C₃-C₇-sykloalkyl, C₁-C₆-haloalkoksy, C₁-C₆-haloalkyl, halogen, heteroaryl og heterosyklyl, hvori C₁-C₆-alkyl C₁-C₆-alkoksy hver valgtfritt substitueres med en C₃-C₇-sykloalkyl-gruppe og R⁵ er valgt fra H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl, cyano, C₃-C₇-sykloalkyl, C₁-C₆-haloalkyl, halogen, heteroaryl og heterosyklyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1 hvori m er 1 og n er 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R^a er H.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori Y er CR¹ og R¹ er H.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R² er valgt fra H, C₁-C₆-alkoksy, cyano, C₁-C₆-haloalkoksy, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-haloalkyl og halogen.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R² er valgt fra H, klor, cyano, etoksy, trifluormetoksy og trifluormetyl.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori R^3 er valgt fra H, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, karboksamid, cyano, C_3 - C_7 -sykloalkoksy, C_3 - C_7 -sykloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkoksy og halogen, hvori C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoksy hver valgfritt substitueres med en C_3 - C_7 -sykloalkyl-gruppe.

5

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R^3 er valgt fra H, sykloheksyl, syklopentyl, isobutyl og isopropoksy.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori Z er CR^4 og R^4 er valgt fra H, cyano, trifluormetoksy og trifluormetyl.

10

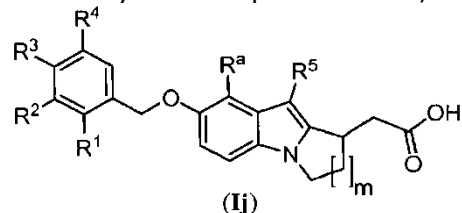
10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori W er CR^5 og R^5 er valgt fra H, C_1 - C_6 -alkyl, cyano, C_3 - C_7 -sykloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, halogen, heteroaryl og heterosyklyl.

15

11. Forbindelse ifølge krav 10, hvori R^5 er valgt fra H, brom, klor, syklobutyl, syklopropyl, fluor, jod og metyl.

12. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra forbindelser med formel (Ij) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

20



hvor:

m er 1 eller 2,

R^1 er H eller C_1 - C_6 -haloalkyl,

25

R^2 er valgt fra H, C_1 - C_6 alkoksy, cyano, C_1 - C_6 -haloalkoksy, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl og halogen;

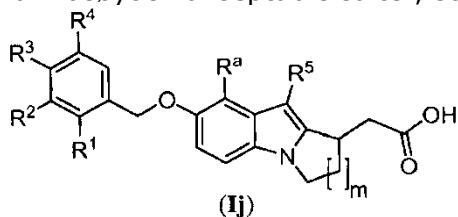
R^3 er valgt fra H, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, karboksamid, cyano, C_3 - C_7 -sykloalkoksy, C_3 - C_7 -sykloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkoksy og halogen, hvori C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoksy hver valgfritt substitueres med en C_3 - C_7 -sykloalkyl-gruppe;

30

R^4 er valgt fra H, cyano, C_1 - C_6 haloalkyl, og C_1 - C_6 -haloalkoksy; og

R^5 er valgt fra H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, C_3 - C_7 -sykloalkyl, halogen og heteroaryl.

13. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra forbindelser med formel (Ij) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

5 m er 1 eller 2;

R¹ er H eller trifluormetyl;

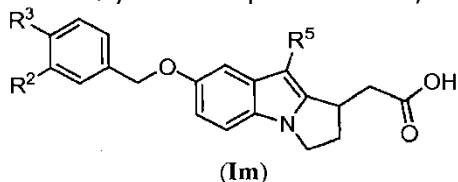
R² er valgt fra H, klor, cyano, etoksy, trifluormetoksy og trifluormetyl;

R³ er valgt fra H, klor, karboksamid, cyano, sykloheksyl, sykloheksylmetyl, syklopentyl, syklopentyl, syklopropylmetoksy, 1,3-difluoropropan-2-yloksy, etoksy, fluorometoksy, isobutyl, isopropoksy, metoksy og metylsulfonyl;

R⁴ er valgt fra H, cyano, trifluormetoksy og trifluormetyl; og

R⁵ er valgt fra H, brom, klor, syklobutyl, syklopropyl, etyl, fluor, jod, metyl, metylsulfonyl og pyridin-2-yl.

14. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra forbindelser med formel (Im) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

R² er valgt fra cyano, trifluormetoksy og trifluormetyl;

R³ er valgt fra H, sykloheksyl, syklopentyl, isobutyl og isopropoksy; og

R⁵ er valgt fra H, brom, klor, syklobutyl, syklopropyl, fluor, jod og metyl.

15. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelser og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddisyre;

2-(7-(3-cyano-5-(trifluormetoksy)benzyloksy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddisyre;

2-(9-klor-7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddisyre;

2-(7-(4-isobutyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-fluor-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

5 2-(7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(9-brom-7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

10 2-(9-klor-7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-syklopropyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-jod-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

15 2-(9-syklobutyl-7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

20 2-(7-(3-cyano-4-sykloheksylbenzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre og

2-(6-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)-eddiksyre.

25 **16.** Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelser og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-etyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

30 2-(7-(4-klor-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(7-(4-cyano-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

35 2-(7-(4-karbamoyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(7-(4-(syklopropylmetoksy)-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre;

- 2-(7-(4-(sykloheksylmetyl)-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(7-(4-(metylsulfonyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 5 2-(7-(2,4-bis(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(7-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 10 2-(7-(4-(syklopentylloksy)-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-9-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(7-(4-isopropoksy-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 15 2-(9-klor-7-(4-isopropoksy-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(9-klor-7-(4-(syklopropylmetoksy)-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 20 2-(7-(4-(fluormetoksy)-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(9-klor-7-(4-(fluormetoksy)-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(7-(3-cyano-4-metoksybenzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 25 2-(9-klor-7-(3-cyano-4-metoksybenzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(7-(4-metoksy-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 30 2-(7-(4-isopropoksy-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(7-(3-cyano-4-syklopentylbenzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 2-(7-(3,4-dietoksybenzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;
- 35 2-(7-(3-klor-4-(1,3-difluorpropan-2-yloksy)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddijsyre;

2-(9-klor-7-(3-klor-4-(1,3-difluorpropan-2-yloksy)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-8-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddiksyre;

5 2-(9-klor-7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-8-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddiksyre;

2-(7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-9-(metylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddiksyre;

10 2-(2-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)-eddiksyre;

2-(2-(4-isopropoksy-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)-eddiksyre;

2-(2-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)-eddiksyre;

15 2-(2-(3,4-dietoksybenzyloksy)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)-eddiksyre;

2-(2-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyloksy)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)-eddiksyre; og

20 2-(2-(3-cyano-5-(trifluormetoksy)benzyloksy)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)-eddiksyre.

17. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

25 (R)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddiksyre.

18. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

30 (S)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddiksyre.

19. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

35 (R)-2-(9-klor-7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddiksyre.

20. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(S)-2-(9-klor-7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre.

5

21. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(R)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre.

10

22. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(S)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre.

15

23. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(R)-2-(7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-9-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre.

20

24. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(S)-2-(7-(3-cyano-4-isopropoksybenzyloksy)-9-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre.

25

25. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(R)-2-(9-klor-7-(4-isopropoksy-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre.

30

26. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(S)-2-(9-klor-7-(4-isopropoksy-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)-eddiksyre.

35

27. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(*R*)-2-(7-(4-isopropoksy-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddiksyre.

5

28. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(*S*)-2-(7-(4-isopropoksy-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-9-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-yl)-eddiksyre.

10

29. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 28 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

30. Fremgangsmåte for fremstilling av en sammensetning omfattende blanding av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 28 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

31. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 28 for anvendelse til behandling av et humant eller animalsk legeme.

20

32. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 31 i en behandlingsmetode for en S1P1-reseptorassosiert lidelse.

33. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 32, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er: biliær cirrhose, psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multipel sklerose, systemisk lupus erythematosus, inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt, type I-diabetes, hypertensiv nefropati, glomerulosklerose, myokardisk iskemi-reperfusjonsskade eller akne.

25

30

34. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 32, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er biliær cirrhose.

35. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 32, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er psoriasis.

35

- 36.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 32, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er psoriasisartritt.
- 5 **37.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 32, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er revmatoid artritt.
- 38.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 32, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er Crohns sykdom.
- 10 **39.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 32, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er multippel sklerose.
- 40.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 32, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er inflammatorisk tarmsykdom.
- 15 **41.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 32, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er ulcerøs kolitt.
- 42.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 31 i en behandlingsmetode for en sykdom eller lidelse mediert av lymfocytter.
- 20 **43.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 31 i en behandlingsmetode for en autoimmun sykdom eller lidelse.
- 25 **44.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 31 i en behandlingsmetode for en inflammatorisk sykdom eller lidelse.
- 45.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 31 i en behandlingsmetode for en mikrobiell eller viral infeksjon eller sykdom.
- 30 **46.** Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 28 til produksjon av et legemiddel for behandling av en S1P1-reseptorassosiert lidelse.
- 35 **47.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 46, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er:
biliær cirrhose, psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus,

inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt, type I-diabetes, hypertensiv nefropati, glomerulosklerose, myokardisk iskemi-reperfusjonsskade eller akne.

5 **48.** Anvendelse ifølge krav 46, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er biliær cirrhose.

49. Anvendelse ifølge krav 46, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er psoriasis.

10 **50.** Anvendelse ifølge krav 46, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er psoriasisartritt.

15 **51.** Anvendelse ifølge krav 46, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er revmatoid artritt.

52. Anvendelse ifølge krav 46, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er Crohns sykdom.

20 **53.** Anvendelse ifølge krav 46, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er multipel sklerose.

54. Anvendelse ifølge krav 46, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er inflammatorisk tarmsykdom.

25 **55.** Anvendelse ifølge krav 46, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er ulcerøs kolitt.

30 **56.** Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 28 til produksjon av et legemiddel for behandling av en sykdom eller lidelse mediert av lymfocytter.

35 **57.** Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 28 til produksjon av et legemiddel for behandling av en autoimmun sykdom eller lidelse.

58. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 28 til produksjon av et legemiddel for behandling av en inflammatorisk sykdom eller

lidelse.

- 5 **59.** Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 28 til produksjon av et legemiddel for behandling av mikrobiell eller viral infeksjon eller sykdom.