



등록특허 10-2767008



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월11일
(11) 등록번호 10-2767008
(24) 등록일자 2025년02월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/451 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 13/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/451 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7023360
- (22) 출원일자(국제) 2017년01월12일
심사청구일자 2022년01월10일
- (85) 번역문제출일자 2018년08월13일
- (65) 공개번호 10-2018-0102642
- (43) 공개일자 2018년09월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/013132
- (87) 국제공개번호 WO 2017/123716
국제공개일자 2017년07월20일

(30) 우선권주장
62/278,788 2016년01월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌
KR1020110100661 A*
Am. J. Kidney Dis., 65(3), pp.484-489(2014) 1부.*
Naturue Biotechnology, 25(11),
pp.1256-1264(2007) 1부.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 강태현

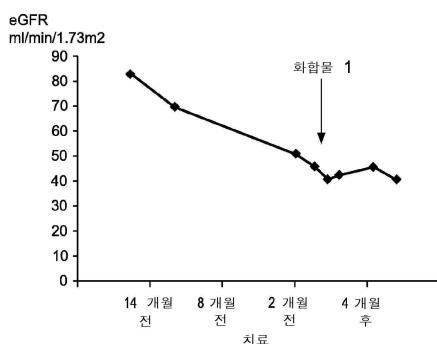
(54) 발명의 명칭 C3 사구체병증을 치료하는 방법

(57) 요약

유효량의 유효량의 C5aR 길항제를 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나, 이에 걸리기 쉬운 인간을 치료하는 방법이 제공된다.

대 표 도 - 도1

도 1은 화합물 1로의 치료 전 및 후 환자의 추정 사구체
여과율(eGFR)을 나타낸다.



(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61P 13/00 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/280,346 2016년01월19일 미국(US)

62/347,450 2016년06월08일 미국(US)

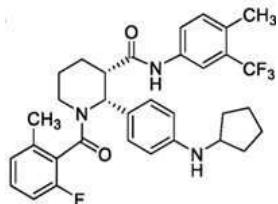
62/397,527 2016년09월21일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고 보체 3 사구체병증을 앓고 있는 인간을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 방법이 유효량의 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 약학적 조성물:



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방법이 보체 3 사구체병증을 앓고 있는 인간에서 추정 사구체 여과율(eGFR)의 감소 속도를 늦추는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 방법이 보체 3 사구체병증을 앓고 있는 인간에서 사구체 염증을 감소시키는, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 방법이 보체 3 사구체병증을 앓고 있는 인간에서 사구체 모세혈관내 종식을 제거하는, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 방법이 보체 3 사구체병증을 앓는 인간에서 사구체 염증성 대식세포를 감소시키는, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 방법이 보체 3 사구체병증을 앓고 있는 인간에서 단백뇨를 감소시키는, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 보체 3 사구체신염을 앓는 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 진행성 보체 3 사구체신염을 앓는 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 신장 이식 후 재발성 보체 3 사구체신염을 앓는 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 고밀도 침착병(dense deposit disease)을 앓는 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 보체 3 사구체병증이 다른 치료에 대해 내성이 있는 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 보체 3 사구체병증이 면역억제 약물에 대해 내성이 있는 약학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 보체 3 사구체병증이 리툭시맙(rituximab), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 타크롤리무스(tacrolimus), 및 스테로이드(steroid) 중 하나 이상에 대해 내성이 있는 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 개선된 건강-관련 삶의 질을 나타내는 약학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 건강 관련 삶의 질이 쇼트 폼(Short Form)-36 버전 2 (SF-36 v2) 또는 EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L) 평가에 기초하는 약학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하루에 2회 투여되는 약학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하루에 한번 투여되는 약학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 경구로 투여되는 약학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 하루에 2회 30 mg의 화합물을 투여받는 약학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 하루에 2회 20 mg의 화합물을 투여받는 약학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 하루에 2회 10 mg의 화합물을 투여받는 약학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 보체 인자 H 관련 단백질 5(Complement factor H related protein 5)(CFHR5) 돌연변이를 갖는 약학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 12주 동안 치료받는 약학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 26주 동안 치료받는 약학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 52주 동안 치료받는 약학적 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 만성 치료(chronic treatment)를 받는 약학적 조성물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2016년 1월 14일자 출원된 미국 가출원 제62/278,788호; 2016년 1월 19일자 출원된 미국 가출원 제62/280,346호; 2016년 6월 8일자 출원된 미국 가출원 제62/347,450호; 및 2016년 9월 21일자 출원된 미국 가출원 제62/397,527호의 우선권을 주장하는 출원이며, 이들 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 연방 후원의 연구 및 개발 하에서 이루어진 발명의 권리에 대한 언급

[0004] 해당사항 없음

[0005] 컴팩트 디스크로 제출된 "서열 목록", 표, 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0006] 해당사항 없음

배경기술

발명의 배경

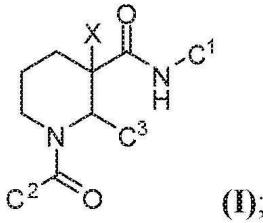
C3 사구체병증(C3G)은 신장의 희귀 질환이다(C3G의 유병률은 1,000,000 명 당 2-3명으로 추산된다). C3G는 신장의 여과 유닛(사구체)에서 C3(신체 보체 시스템의 구성요소)로 알려진 단백질의 침착을 특징으로 하며, 이는 신장 손상을 일으키는데 보체가 관여한다는 것을 나타낸다. C3 사구체병증은 사구체에서의 C3 침착에 기초한 대체 보체 활성화 증거가 특징이다. 이 질환은 두 가지 형태가 있다: 고밀도 침착병(dense deposit disease)(DDD, 이전에는 막증식 사구체신염 [MPGN] 타입 II로 불림) 및 C3 사구체신염 (C3GN, 이전에는 특발성 MPGN로 불림). 보체 인자 H(CFH)의 돌연변이를 포함하는, 결함있는 보체 조절을 유도하는 유전적 병변이 이들 환자에게서 설명되었다. C3 사구체병증이 있는 환자는 종종 고단백뇨 및 신장 기능의 점진적인 악화를 보인다. C3GN을 포함하는 C3 사구체병증이 있는 환자에게 승인된 치료법은 없다. 치료를 받지 않으면, C3G는 예외없이 신장 기능 부전을 유도하고, 신장 이식이 유일한 선택인 경우가 흔하다. 이식 후에도, 새로운 신장은 질병의 재발로 인해 흔히 실패할 것이다.

발명의 내용

발명의 요약

본 개시내용은 유효량의 C5aR 길항제를 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0011] 일 구체예에서, C5aR 길항제는 하기 화학식(I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] C¹은 임의로 1 내지 3개의 R¹ 치환기로 치환되는 페닐이고;

[0015] C²는 임의로 1 내지 3개의 R² 치환기로 임의로 치환되는 페닐이고;

[0016] C³은 C₃₋₈ 사이클로알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 C³은 임의로 1-3개의 R³ 치환기로 치환되고;

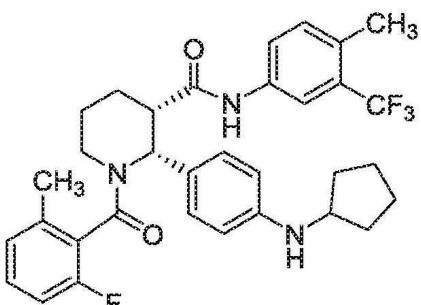
[0017] 각각의 R¹은 독립적으로 할로겐, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, 및 -S(O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a, R^b 및 R^c의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두 개의 R¹ 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0018] 각각의 R²는 독립적으로 할로겐, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d, 및 -S(O)₂NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d 및 R^e는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d, R^e 및 R^f의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0019] 각각의 R³는 독립적으로 할로겐, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j 및 -NHCH₂R^j로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^g 및 R^h는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고; 각각의 Rⁱ는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^j는 C₃₋₆ 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g, R^h, Rⁱ, 및 R^j의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF₃, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0020] X는 수소 또는 CH₃이다.

[0021] 일부 구체예에서, C5aR 길항제는 하기 화학식을 갖는 화합물이다:



[0022]

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 화합물 1로의 치료 전 및 후 환자의 추정 사구체 여과율(patient's Estimated glomerular filtration rate)(eGFR)을 나타낸다.

도 2는 화합물 1로 처리한 후 조직병리학적 개선을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 발명의 상세한 설명

약어 및 정의

[0026] 용어 "알킬"은 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 달리 언급되지 않는 한, 표시된 탄소 원자의 수(즉,

C_{1-8} 은 1 내지 8개의 탄소를 의미함)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, n-펜틸, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 불포화된 알킬 기를 나타낸다. 유사하게, 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 불포화된 알킬 기를 나타낸다. 이러한 불포화된 알킬 기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜데닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 표시된 수의 고리 원자(예를 들어, C_{3-6} 사이클로알킬)를 갖고, 완전히 포화되거나, 고리 정점 사이에 하나 이하의 이중 결합을 갖는 탄화수소 고리를 나타낸다. "사이클로알킬"은 또한 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 탄화수소 고리, 예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 나타내는 것을 의미한다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 사이클로알킬기를 나타내고, 여기서 질소 및 황원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4차화된다. 헤테로사이클로알킬은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 비제한적 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디논, 하이단토인, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르풀린, 티오모르풀린-S-옥사이드, 티오모르풀린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 퀴뉴클리딘 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬기는 고리 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다.

[0027]

용어 "알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 로 예시되는 바와 같이, 알칸으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 통상적으로, 알킬 (또는 알킬렌) 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이고, 10개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 그러한 기들이 본 개시내용에 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 4개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 보다 단쇄의 알킬 또는 알킬렌 기이다. 유사하게, "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 각각 이중 또는 삼중 결합을 갖는 "알킬렌"의 불포화된 형태를 나타낸다.

[0028]

용어 "헤테로 알킬"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는 한, 언급된 수의 탄소 원자 및 O, N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어지고, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 4차될 수 있는, 안정한 직쇄 또는 분지쇄 또는 고리형 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 의미한다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 어떠한 내부 위치에 위치할 수 있다. 헤테로원자 Si는 알킬 기가 분자의 나머지에 결합되어 있는 위치를 포함하여, 헤테로알킬 기의 어떠한 위치에도 위치할 수 있다. 예로는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 을 포함한다. 예를 들어, $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 과 같이 2개 이하의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 유사하게, 용어 "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는 한, 언급된 수의 탄소 원자를 함유하고, O, N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 지니고, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있는, 알케닐 기 또는 알키닐 기를 각각 의미한다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 어떠한 내부 위치에도 위치할 수 있다.

[0029]

용어 헤테로알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 헤테로알킬로부터 유래된, 포화되거나 불포화되거나 다중불포화된, 2가 라디칼을 의미하며, $-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-$ 및 $-S-CH_2-C\equiv C-$ 로 예시된다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 어느 하나 또는 둘 모두를 점유할 수 있다(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노, 등).

[0030]

용어 "알콕시," "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 이들의 통상적인 의미로 사용되며, 각각 산소원자, 아미노기, 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된 알킬기를 나타낸다. 또한, 디알킬아미노기의 경우, 알킬 부분은 동일하거나 상이할 수 있고, 또한 각각이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 3-7원 고리를 형성할 수 있다. 따라서, $-NR^aR^b$ 로 표시되는 기는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0031]

용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 달리 언급되지 않는 한 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 또한, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는

것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₄ 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0032] 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한 함께 융합되거나 공유적으로 연결되는 단일 고리 또는 다수의 고리(3개 이하의 고리)일 수 있는 다중불포화된 통상적으로 방향족의 탄화수소기를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기(또는 고리)를 나타내며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 사차화된다. 헤테로아릴기는 헤�테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다. 아릴 기의 비제한적인 예는 페닐, 나프틸 및 바이페닐을 포함하는 반면, 헤테로아릴 기의 비제한적인 예는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 쿠놀리닐, 쿠녹살리닐, 쿠나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지니일, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티악솔릴(benzothiaxoly1), 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 쿠놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 상기 기재된 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템의 각각의 치환기는 하기에 기재되는 허용 가능한 치환기 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0033] 간결성을 위해, 용어 "아릴"은 다른 용어(예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬)와 함께 사용되는 경우 상기 정의된 바와 같은 아릴 및 헤�테로아릴 고리를 모두 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬"은 아릴 기가 알킬 기에 결합되어 있는 그러한 라디칼을 포함하는 것을 의미한다(예를 들어, 벤질, 페네틸, 피리딜메틸 등).

[0034] 상기 용어(예를 들어, "알킬," "아릴" 및 "헤테로아릴")는, 일부 구체예에서, 지시된 라디칼의 치환된 형태 및 비치환된 형태 둘 모두를 포함할 것이다. 라디칼의 각각의 유형에 대한 바람직한 치환기가 하기에 제공된다. 간결함을 위해, 용어 아릴 및 헤�테로아릴은 하기에서 제시되는 바와 같이 치환되거나 비치환된 형태를 나타낼 것이지만, 용어 "알킬" 및 관련된 지방족 라디칼은 치환되는 것으로 지시되지 않는 한, 비치환된 형태를 나타냄을 의미한다.

[0035] 알킬 라디칼(종종 알킬렌, 알케닐, 알키닐 및 사이클로알킬으로서 지칭되는 그러한 기들을 포함하여)에 대한 치환기는 -할로겐, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R'R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR"C(O)R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)R'', -CN 및 -NO₂로부터 선택되는 0 내지 (2m'+1)개 범위의 수의 다양한 기일 수 있고, 여기서 m'은 그러한 라디칼에 있는 탄소 원자의 총 수이다. R', R'' 및 R'''은 각각 독립적으로 수소, 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 아릴, 1-3개의 할로겐으로 치환된 아릴, 비치환된 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕시 또는 C₁₋₈ 티오알콕시기, 또는 비치환된 아릴-C₁₋₄ 알킬기를 나타낸다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 결합될 때, 이들은 질소 원자와 조합하여 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R''는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "아실"은 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 라디칼에 대한 결합 지점에 가장 가까운 탄소 상의 두 개의 치환기가 치환기 =O로 치환되는 알킬 라디칼을 나타낸다(예를 들어, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₂OR' 등).

[0036] 유사하게, 아릴 및 헤�테로아릴기에 대한 치환기는 다양하며 일반적으로 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 개방 원자가의 총 개수 범위의 수로, -할로겐, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR"C(O)R', -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)NR'R'', -NR'S(O)R'', -N₃, 퍼플루오로(C_{1-C}₄)알콕시, 및 퍼플루오로(C_{1-C}₄)알킬로부터 선택되며; 여기서 R', R'' 및 R'''은 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 비치환된 아릴 및 헤�테로아릴, (비치환된 아릴)-C₁₋₄ 알킬 및 비치환된 아릴옥시-C₁₋₄ 알킬로부터 선택된다. 다른 적합한 치환기는 1-4개의 탄소 원자의 알킬렌 테테르(tether)에 의해 고리 원자에 결합된 각각의 상기 아릴 치환기를 포함한다.

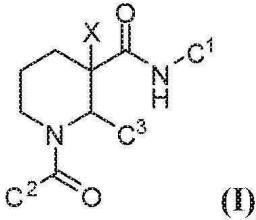
[0037] 아릴 또는 헤�테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 -T-C(O)-(CH₂)_q-U-의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 T 및 U는 독립적으로 -NH-, -O-, -CH₂- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 2의 정수이다.

- [0038] 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 $-A-(CH_2)_r-B-$ 의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 A 및 B는 독립적으로 $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$ - 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이다. 이렇게 형성된 신규한 고리의 단일 결합 중 1개는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 $-O-$, $-NR'$ -, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'$ -이다. $-NR'$ - 및 $-S(O)_2NR'$ -의 치환기 R'은 수소 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된다.
- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 실리콘(Si)을 포함하는 것을 의미한다.
- [0040] 용어 "이온성 액체"는 대부분 이온을 함유하는 어떠한 액체를 나타낸다. 바람직하게는, 본 개시 내용에서, "이온성 액체"는 용점이 비교적 낮은 (예를 들어, 250°C 미만인) 염을 나타낸다. 이온성 액체의 예는 1-부틸-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-헥실-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-옥틸-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-노닐-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-데실-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-헥실-3-메틸이미다졸륨 헥사플루오로포스페이트 및 1-헥실-3-메틸이미다졸륨 브로마이드 등을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 예방적(즉, 증상의 시작 이전에, 증상의 중증도를 예방하거나, 치료하거나 감소시키기 위해) 또는 치료적(즉, 증상의 시작 후에, 증상의 중증도 및/또는 기간을 감소시키기 위해)일 수 있는 질병 완화 치료 및 증상 치료 둘 모두를 포함한다. 본원에서 제공되는 치료 방법은 일반적으로 유효량의 본원에서 제공되는 하나 이상의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 적합한 환자는 본원에서 언급되는 질병 또는 질환을 앓고 있거나 걸리기 쉬운(즉, 예방적 치료) 그러한 환자를 포함한다. 본원에서 기술되는 바와 같이 치료를 위한 전형적인 환자는 포유동물, 특히 영장류, 특히 인간을 포함한다. 다른 적합한 환자는 개, 고양이, 말 등과 같은 길들여진 반려 동물, 또는 소, 돼지, 양 등과 같은 가축 동물을 포함한다.
- [0042] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시내용의 화합물이 비교적 산성의 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 염기를 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래되는 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간, 이가망간, 포타슘, 소듐, 아연 염 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 예를 들어, 치환된 아민, 고리형 아민, 자연 발생 아민 등, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질 에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페라딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 개시내용의 화합물이 비교적 염기성의 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 산을 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 모노하이드로젠탄산, 인산, 모노하이드로제인산, 디하이드로제인산, 황산, 모노하이드로젠향산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 산부가염, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만넬산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 비독성의 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 개시내용의 소정의 특정 화합물은 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유하며 이는 이러한 화합물이 염기 부가염 또는 산 부가염으로 전환되는 것을 가능하게 한다.
- [0043] 화합물의 중성 형태는 염과 염기 또는 산을 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 특정한 물리적 성질, 예를 들어, 극성 용매 중의 용해도에서 다양한 염 형태와 상이하나, 달리 염은 본 개시내용의 목적상 화합물의 모 형태와 동등하다.
- [0044] 하기 구체예에서 기술되는 화합물은 WO 2010/075257, WO 2011/163640 및 WO 2016/053890에서 기술된 방법에 따

라 얻어질 수 있다.

[0045] 구체예

[0046] 본 개시내용은 유효량의 하기 화학식(I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 보체 3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간을 치료하는 방법에 관한 것이다:



[0047]

[0048] 상기 식에서,

[0049] C¹은 임의로 1 내지 3개의 R¹ 치환기로 치환되는 페닐이고;

[0050] C²는 임의로 1 내지 3개의 R² 치환기로 임의로 치환되는 페닐이고;

[0051] C³은 C₃₋₈ 사이클로알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 C³은 임의로 1-3개의 R³ 치환기로 치환되고;

[0052] 각각의 R¹은 독립적으로 할로겐, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, 및 -S(O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a, R^b 및 R^c의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두 개의 R¹ 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

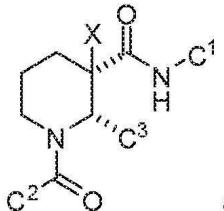
[0053] 각각의 R²는 독립적으로 할로겐, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d, 및 -S(O)₂NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d 및 R^e는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d, R^e 및 R^f의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0054] 각각의 R³는 독립적으로 할로겐, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j 및 -NHCH₂R^j로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^g 및 R^h는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형

성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고; 각각의 R^i 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^j 는 C_{3-6} 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g , R^h , R^i , 및 R^j 의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF_3 , 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

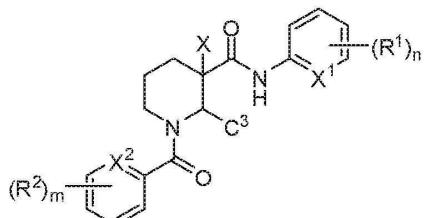
[0055] X는 수소 또는 CH_3 이다.

[0056] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ia)을 갖는다:



[0057]

[0058] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ib)을 갖는다:



[0059]

[0060] 상기 식에서,

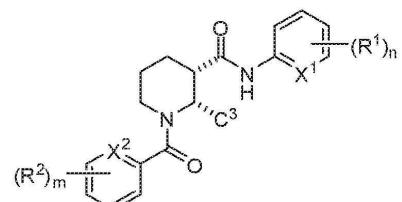
[0061] X^1 은 CH 및 CR^1 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0062] 아래첨자 n은 0 내지 2의 정수이고;

[0063] X^2 는 CH 및 CR^2 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0064] 아래첨자 m은 0 내지 2의 정수이다.

[0065] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ic)을 갖는다:



[0066]

[0067] 상기 식에서,

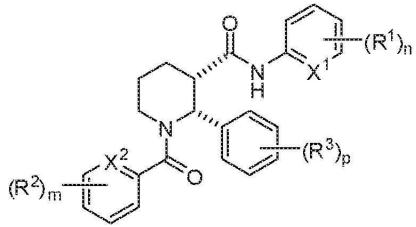
[0068] X^1 은 CH 및 CR^1 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0069] 아래첨자 n은 0 내지 2의 정수이고;

[0070] X^2 는 CH 및 CR^2 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0071] 아래첨자 m은 0 내지 2의 정수이다.

[0072] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Id)을 갖는다:



(Id)

[0073]

상기 식에서,

[0075]

아래첨자 p는 0 내지 3의 정수이고;

[0076]

X¹은 CH 및 CR¹로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0077]

아래첨자 n은 0 내지 2의 정수이고;

[0078]

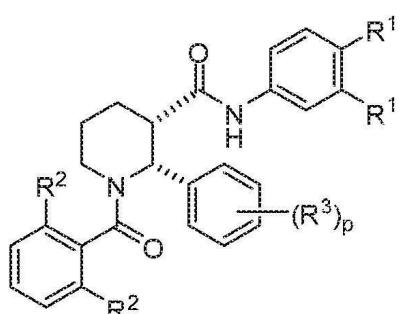
X²는 CH 및 CR²로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0079]

아래첨자 m은 0 내지 2의 정수이다.

[0080]

일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ie)을 갖는다:



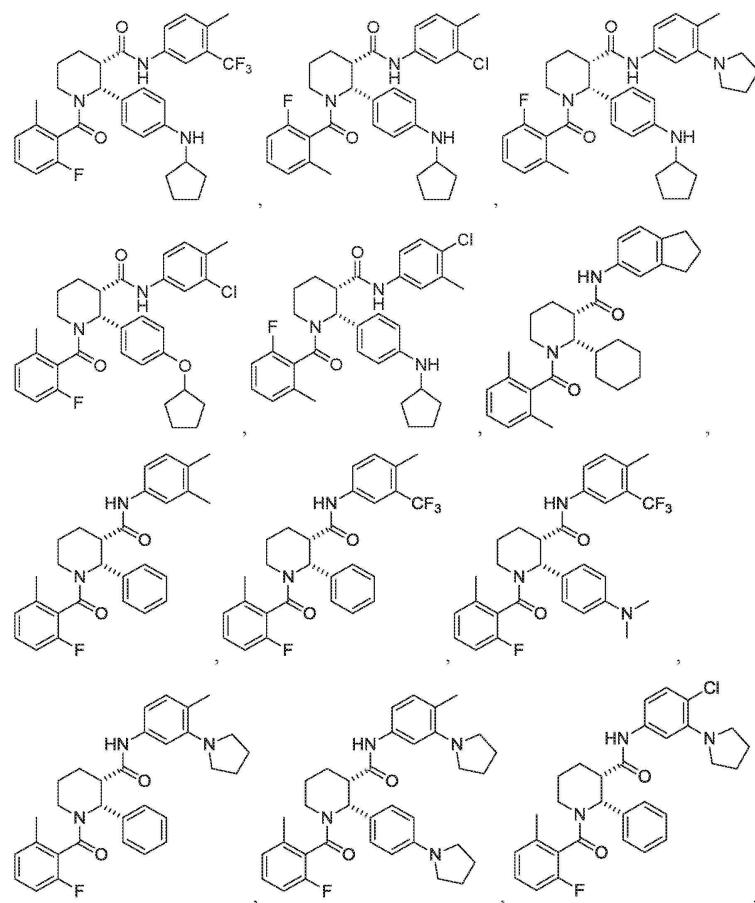
I(e)

[0081]

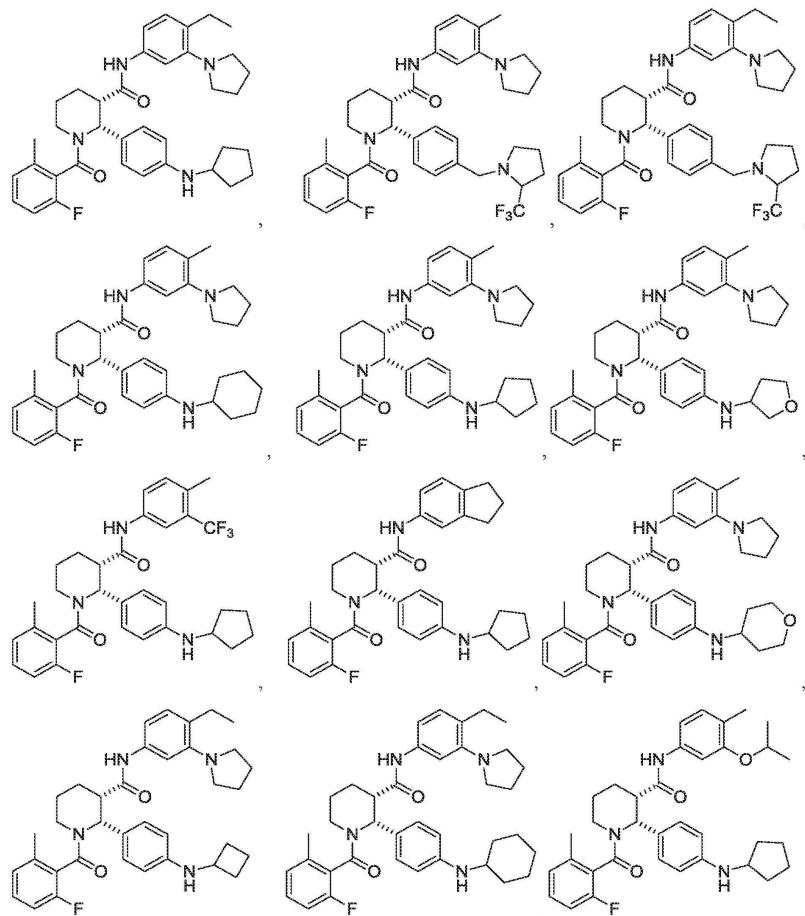
상기 식에서, p는 0, 1 또는 2이다.

[0083]

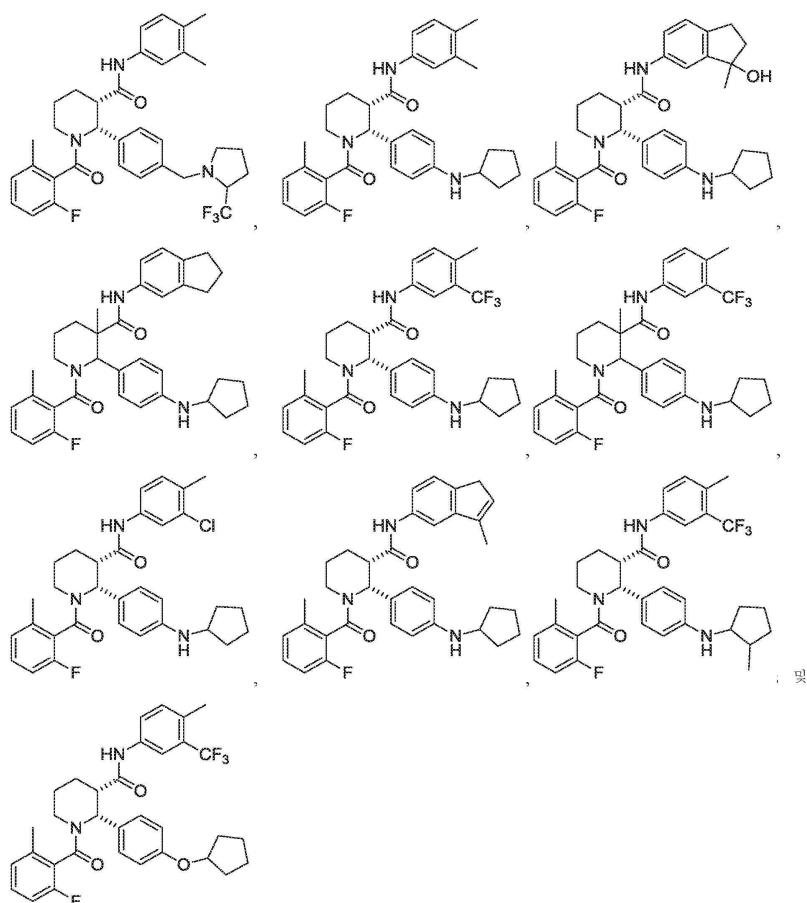
일부 구체예에서, 화합물은



[0084]



[0085]

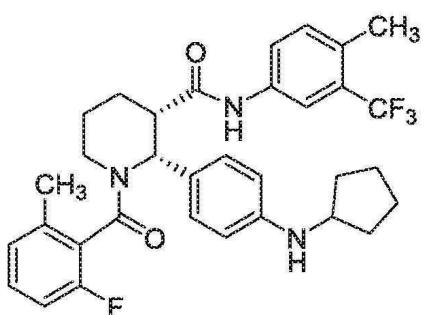


[0086]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0088]

일부 구체예에서, 화합물은

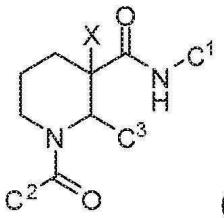


[0089]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0090]

유효량의 하기 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 인간에게서 추정 사구체 여과율(eGFR)의 감소 속도를 늦추는 방법이 제공된다:



(D);

[0092]

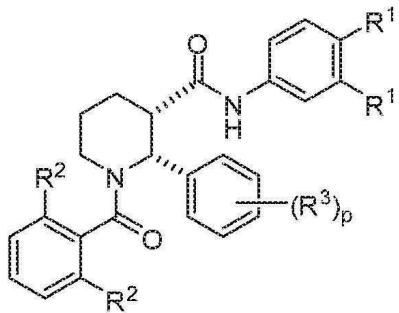
상기 식에서,

[0094] C¹은 임의로 1 내지 3개의 R¹ 치환기로 치환되는 페닐이고;[0095] C²는 임의로 1 내지 3개의 R² 치환기로 임의로 치환되는 페닐이고;[0096] C³은 C₃₋₈ 사이클로알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 C³은 임의로 1-3개의 R³ 치환기로 치환되고;[0097] 각각의 R¹은 독립적으로 할로겐, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, 및 -S(O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a, R^b 및 R^c의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두 개의 R¹ 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;[0098] 각각의 R²는 독립적으로 할로겐, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d, 및 -S(O)₂NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d 및 R^e는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^f는 돋립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d, R^e 및 R^f의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;[0099] 각각의 R³는 돋립적으로 할로겐, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j 및 -NHCH₂R^j로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^g 및 R^h는 돋립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고; 각각의 Rⁱ는 돋립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^j는 C₃₋₆ 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g, R^h, Rⁱ, 및 R^j의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF₃, 하이

드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0100] X는 수소 또는 CH_3 이다.

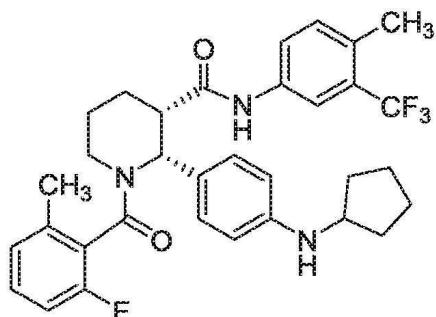
[0101] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ie)을 갖는다:



I(e)

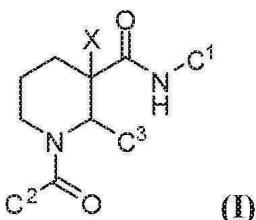
[0103] 상기 식에서, p는 0, 1 또는 2이다.

[0104] 일부 구체예에서, 화합물은



[0105] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0106] 유효량의 하기 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 인간에게서 사구체 염증(glomerular inflammation)을 감소시키는 방법이 제공된다:



(D);

[0108] 상기 식에서,

[0109] C^1 은 임의로 1 내지 3개의 R^1 치환기로 치환되는 페닐이고;

[0110] C^2 는 임의로 1 내지 3개의 R^2 치환기로 임의로 치환되는 페닐이고;

[0111] C^3 은 C_{3-8} 사이클로알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 C^3 은 임의로 1-3개의 R^3 치환기로 치환되고;

[0112] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로겐, $-\text{CN}$, $-\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}$,

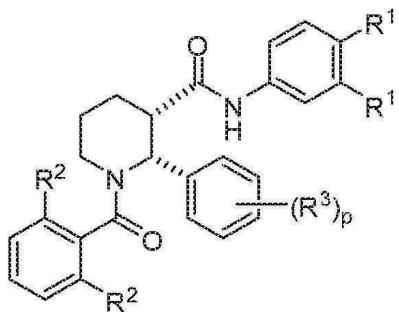
$-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, 및 $-S(O)_2NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a , R^b 및 R^c 의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두 개의 R^1 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0113] 각각의 R^2 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-R^f$, $-CO_2R^d$, $-CONR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NR^eC(O)_2R^f$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-OR^d$, 및 $-S(O)_2NR^dR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d 및 R^e 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^f 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d , R^e 및 R^f 의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0114] 각각의 R^3 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-R^i$, $-CO_2R^g$, $-CONR^gR^h$, $-C(O)R^g$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)_2R^i$, $-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-OR^g$, $-S(O)_2NR^gR^h$, $-X^4-R^j$, $-X^4-NR^gR^h$, $-X^4-CONR^gR^h$, $-X^4-NR^hC(O)R^g$, $-NHR^j$ 및 $-NHCH_2R^j$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X^4 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^g 및 R^h 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고; 각각의 R^i 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^j 는 C_{3-6} 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g , R^h , R^i , 및 R^j 의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF_3 , 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0115] X는 수소 또는 CH_3 이다.

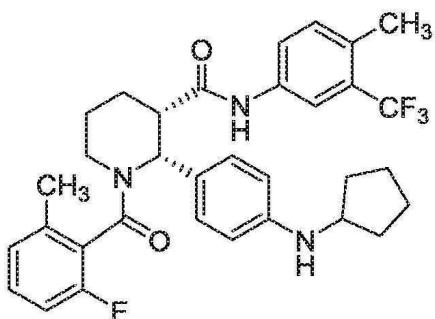
[0116] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ie)을 갖는다:



I(e)

[0117]

일부 구체예에서, 화합물은

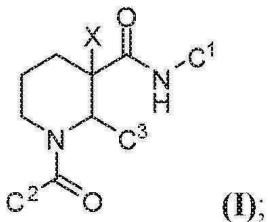


[0119]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0120]

유효량의 하기 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 인간에게서 C3 침착물 및/또는 C5b-9 침착물을 감소시키는 방법이 제공된다:



[0122]

상기 식에서,

[0123]

 C^1 은 임의로 1 내지 3개의 R^1 치환기로 치환되는 페닐이고;

[0124]

 C^2 는 임의로 1 내지 3개의 R^2 치환기로 임의로 치환되는 페닐이고;

[0125]

 C^3 은 C_{3-8} 사이클로알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 C^3 은 임의로 1-3개의 R^3 치환기로 치환되고;

[0126]

각각의 R^1 은 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, 및 $-S(O)_2NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를

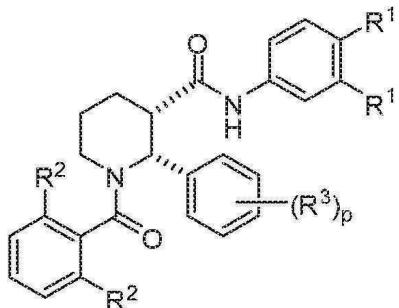
형성할 수 있고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a, R^b 및 R^c의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두개의 R¹ 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0128] 각각의 R²는 독립적으로 할로겐, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d, 및 -S(O)₂NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d 및 R^e는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d, R^e 및 R^f의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0129] 각각의 R³는 독립적으로 할로겐, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j 및 -NHCH₂R^j로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^g 및 R^h는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고; 각각의 Rⁱ는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^j는 C₃₋₆ 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g, R^h, Rⁱ, 및 R^j의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF₃, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0130] X는 수소 또는 CH₃이다.

[0131] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ie)을 갖는다:



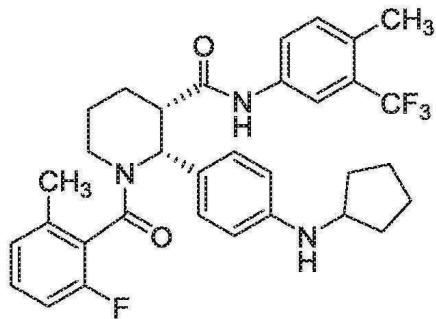
I(e)

[0132]

[0133] 상기 식에서, p는 0, 1 또는 2이다.

[0134]

일부 구체예에서, 화합물은



[0135]

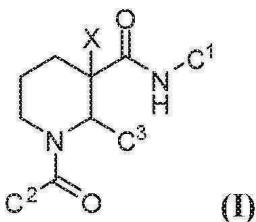
[0136] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0137]

일부 구체예에서, 인간은 보체 3 사구체신염을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 진행성 보체 3 사구체신염을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 신장 이식 후 재발성 보체 3 사구체신염을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 고밀도 침착병을 앓는다.

[0138]

유효량의 하기 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 인간에게서 사구체 모세혈관내 종식을 제거하는 방법이 제공된다:



[0139]

[0140] 상기 식에서,

[0141]

C¹은 임의로 1 내지 3개의 R¹ 치환기로 치환되는 폐닐이고;

[0142]

C²는 임의로 1 내지 3개의 R² 치환기로 임의로 치환되는 폐닐이고;

[0143]

C³은 C₃₋₈ 사이클로알킬 및 폐닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 C³은 임의로 1-3개의 R³ 치환기로 치환되고;

[0144]

각각의 R¹은 독립적으로 할로겐, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, 및 -S(O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a, R^b 및 R^c의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두 개의 R¹ 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0145]

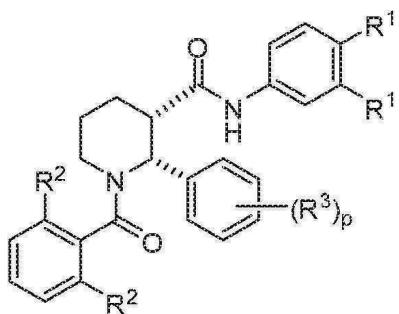
각각의 R²는 독립적으로 할로겐, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d, 및 -S(O)₂NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d 및 R^e는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경

우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d, R^e 및 R^f의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0146] 각각의 R³는 독립적으로 할로겐, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j 및 -NHCH₂R^j로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^g 및 R^h는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고; 각각의 Rⁱ는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^j는 C₃₋₆ 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g, R^h, Rⁱ, 및 R^j의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF₃, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0147] X는 수소 또는 CH₃이다.

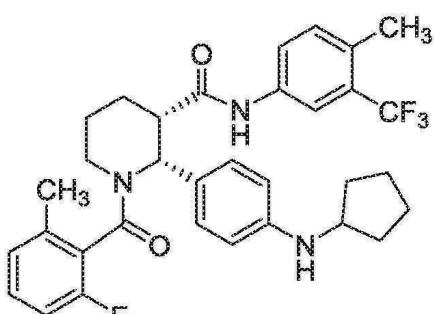
[0148] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ie)을 갖는다:



I(e)

[0149] 상기 식에서, p는 0, 1 또는 2이다.

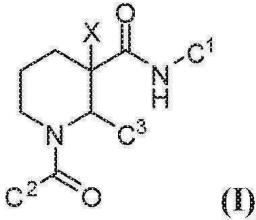
[0150] 일부 구체예에서, 화합물은



[0151]

[0153] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0154] 유효량의 하기 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 인간에게서 사구체 염증성 대식세포를 감소시키는 방법이 제공된다:



[0155] 상기 식에서,

[0157] C¹은 임의로 1 내지 3개의 R¹ 치환기로 치환되는 폐닐이고;

[0158] C²는 임의로 1 내지 3개의 R² 치환기로 임의로 치환되는 폐닐이고;

[0159] C³은 C₃₋₈ 사이클로알킬 및 폐닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 C³은 임의로 1-3개의 R³ 치환기로 치환되고;

[0160] 각각의 R¹은 독립적으로 할로겐, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, 및 -S(O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 혼테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 혼테로사이클로알킬, 아릴 및 혼테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a, R^b 및 R^c의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두 개의 R¹ 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

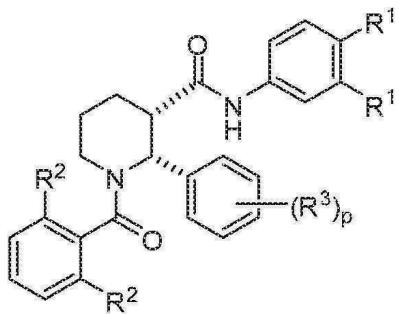
[0161] 각각의 R²는 독립적으로 할로겐, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d, 및 -S(O)₂NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d 및 R^e는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 혼테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^f는 돋립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 혼테로사이클로알킬, 아릴 및 혼테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d, R^e 및 R^f의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0162] 각각의 R³는 돋립적으로 할로겐, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j 및 -NHCH₂R^j로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^g 및 R^h는 돋립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 혼테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고; 각각의 Rⁱ는 돋립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사

이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^j는 C₃₋₆ 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로페라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g, R^h, Rⁱ, 및 R^j의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF₃, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0163] X는 수소 또는 CH₃이다.

[0164] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ie)을 갖는다:

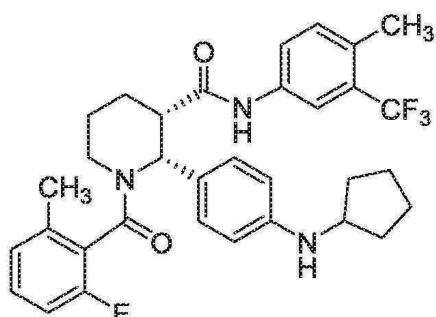


I(e)

[0165]

상기 식에서, p는 0, 1 또는 2이다.

[0166] 일부 구체예에서, 화합물은

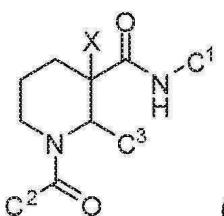


[0167]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0168]

유효량의 하기 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 인간에게서 단백뇨를 감소시키는 방법이 제공된다:



(I);

[0169]

상기 식에서,

[0170] C¹은 임의로 1 내지 3개의 R¹ 치환기로 치환되는 페닐이고;

[0171] C²는 임의로 1 내지 3개의 R² 치환기로 임의로 치환되는 페닐이고;

[0175] C^3 은 C_{3-8} 사이클로알킬 및 폐닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 C^3 은 임의로 1-3개의 R^3 치환기로 치환되고;

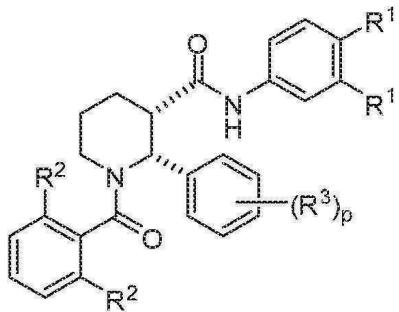
[0176] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, 및 $-S(O)_2NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a , R^b 및 R^c 의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두 개의 R^1 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0177] 각각의 R^2 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-R^f$, $-CO_2R^d$, $-CONR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NR^eC(O)_2R^f$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-OR^d$, 및 $-S(O)_2NR^dR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d 및 R^e 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^f 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d , R^e 및 R^f 의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0178] 각각의 R^3 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-R^i$, $-CO_2R^g$, $-CONR^gR^h$, $-C(O)R^g$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)_2R^i$, $-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-OR^g$, $-S(O)_2NR^gR^h$, $-X^4-R^j$, $-X^4-NR^gR^h$, $-X^4-CONR^gR^h$, $-X^4-NR^hC(O)R^g$, $-NHR^j$ 및 $-NHCH_2R^j$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X^4 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^g 및 R^h 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고; 각각의 R^i 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^j 는 C_{3-6} 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g , R^h , R^i , 및 R^j 의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF_3 , 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0179] X는 수소 또는 CH_3 이다.

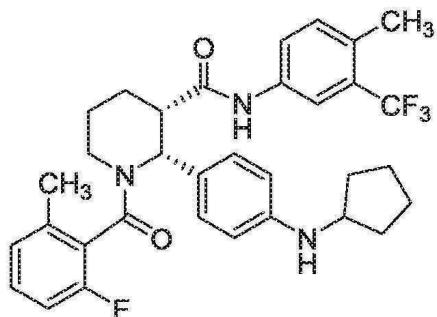
[0180] 일부 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ie)을 갖는다:



I(e)

[0181]

일부 구체예에서, 화합물은



[0183]

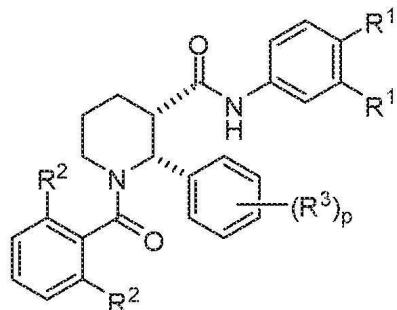
또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0184]

일부 구체예에서, 인간은 보체 3 사구체신염을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 진행성 보체 3 사구체신염을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 신장 이식 후 재발성 보체 3 사구체신염을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 고밀도 침착병을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 면역억제 약물에 대해 내성 질환이 있다.

[0185]

유효량의 하기 화학식(Ie)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 보체 3 사구체병증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 인간을 치료하는 방법이 제공된다:



(Ie)

[0187]

상기 식에서,

[0188]

각각의 R¹은 독립적으로 할로겐, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, 및 -S(O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자

와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a, R^b 및 R^c의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두 개의 R¹ 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0190] 각각의 R²는 독립적으로 할로겐, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d, 및 -S(O)₂NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d 및 R^e는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤�테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d, R^e 및 R^f의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0191] 각각의 R³는 독립적으로 할로겐, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j 및 -NHCH₂R^j로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^g 및 R^h는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지 2개의 추가의 헤�테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고; 각각의 Rⁱ는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^j는 C₃₋₆ 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g, R^h, Rⁱ, 및 R^j의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF₃, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

[0192] p는 0, 1 또는 2이다.

[0193] 일부 구체예에서,

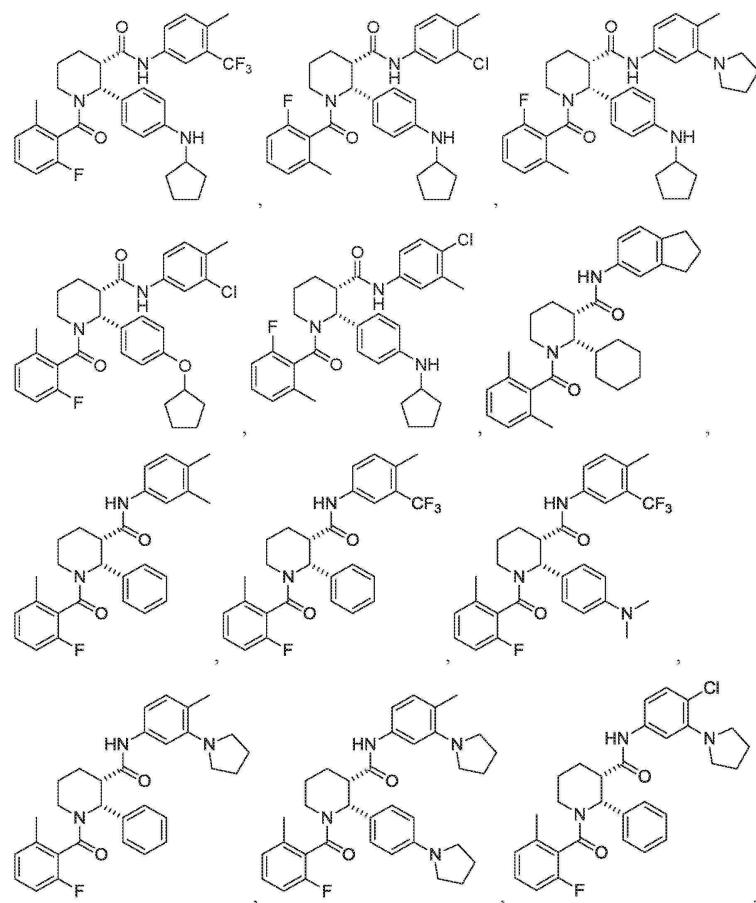
[0194] 각각의 R¹은 독립적으로 할로겐, -CN, -R^c, -NR^aR^b 및 -OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 피롤리딘 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^a, R^b 및 R^c의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고; 임의로 두 개의 R¹ 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 결합하여 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0195] 각각의 R²는 독립적으로 할로겐, -R^f, 및 -OR^d로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 R^d는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되고, 각각의 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^d 및 R^f의 지방족 및 사이클릭 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 하이드록시, 메틸, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로 치환되고;

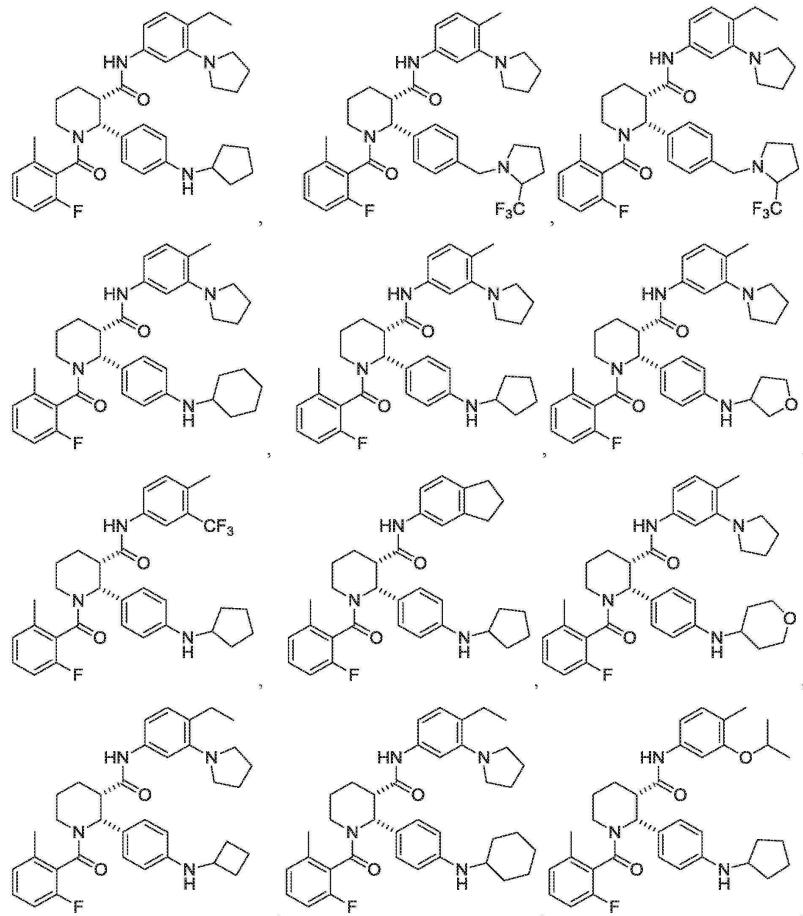
- [0196] 각각의 R^3 는 독립적으로 할로겐, $-R^i$, $-CO_2R^g$, $-CONR^gR^h$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)_2R^i$, $-NR^gR^h$, $-OR^g$, $-X^4-R^j$, $-X^4-$
 NR^gR^h , $-X^4-CONR^gR^h$, $-X^4-NR^hC(O)R^g$, $-NHR^j$ 및 $-NHCH_2R^j$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, X^4 는 C_{1-4} 알킬렌
 이고; 각각의 R^g 및 R^h 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동
 일한 질소 원자와 결합되어 있는 경우 질소 원자와 결합하여 N, O 또는 S로부터 선택되는 고리원으로서 0 내지
 2개의 추가의 혜데로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 임의로 1 또는 2개의 옥소로 치환되고;
 각각의 R^i 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 혜데로사이클로알킬, 아릴 및 혜데로아릴로
 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^j 는 C_{3-6} 사이클로알킬, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이
 드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g , R^h , R^i , 및 R^j 의 지방족 및 사이클릭
 부분은 임의로 1 내지 3개의 할로겐, 메틸, CF_3 , 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기로 추가로
 치환되고;
- [0197] p는 1이다.
- [0198] 일부 구체예에서,
- [0199] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0200] 각각의 R^2 는 독립적으로 할로겐 및 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0201] 각각의 R^3 는 $-NR^gR^h$ 이고, 여기서 각각의 R^g 및 R^h 는 독립적으로 수소 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0202] p는 1이다.
- [0203] 일부 구체예에서,
- [0204] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0205] 각각의 R^2 는 독립적으로 할로겐 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0206] 각각의 R^3 는 $-NR^gR^h$ 이고, 여기서 각각의 R^g 및 R^h 는 독립적으로 수소 및 C_{4-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0207] p는 1이다.

[0208]

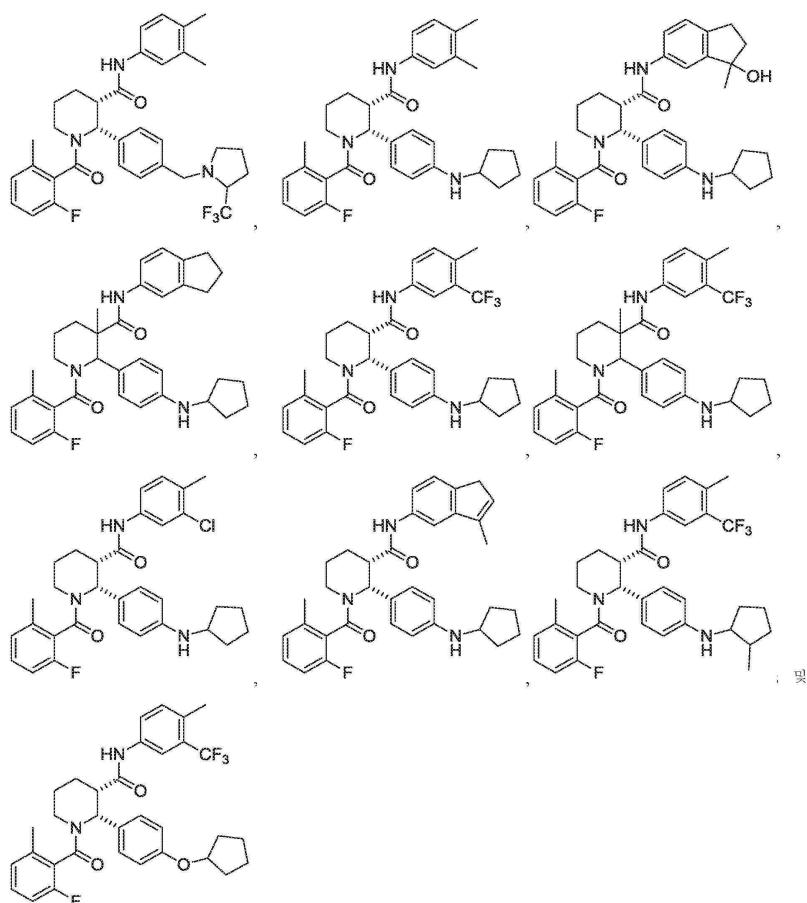
일부 구체예에서, 화합물은



[0209]



[0210]

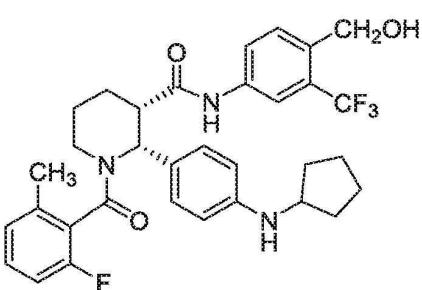


[0211]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0213]

일부 구체예에서, 화합물은

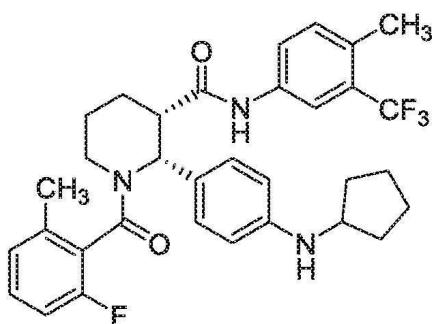


[0214]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0216]

일부 구체예에서, 화합물은



[0217]

[0218]

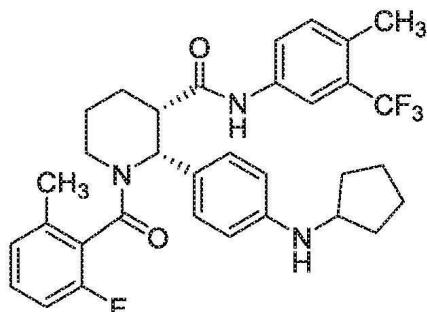
또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0219]

일부 구체예에서, 본 방법은 인간에게서 추정 사구체 여과율(eGFR)의 감소 속도를 늦추는 것; 인간에게서 사구체 염증을 감소시키는 것, 인간에게서 사구체 모세혈관내 증식을 제거하는 것, 인간에게서 사구체 염증성 대식 세포 감소시키는 것, 인간에게서 단백뇨를 줄이는 것, 인간에게서 신장 질환의 진행을 늦추는 것, 인간에게서 신장 질환의 진행을 중단시키는 것, 인간에게서 말기 신장 질환을 지연시키는 것, 인간에게서 신장 조직학을 개선시키는 것, 인간에게서 단백뇨를 감소시키는 것, 인간에게서 단백뇨의 증가를 늦추는 것 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 개선은 신장 생검에 의해 뒷받침될 수 있다.

[0220]

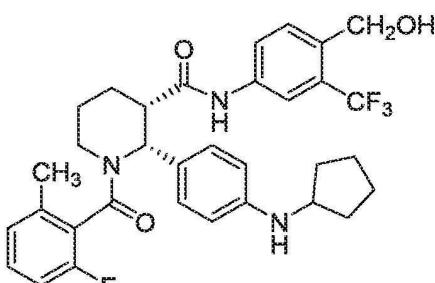
유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 추정 사구체 여과율(eGFR)의 감소 속도를 늦추는 방법이 제공된다:



[0221]

[0222]

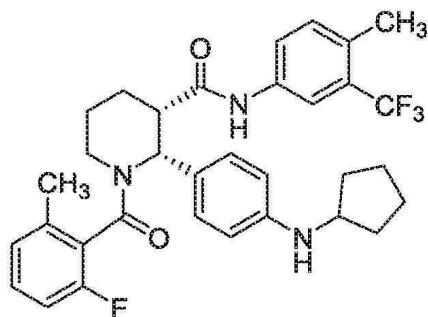
유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 추정 사구체 여과율(eGFR)의 감소 속도를 늦추는 방법이 제공된다:



[0223]

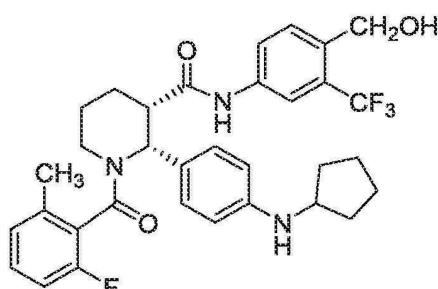
[0224]

유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 사구체 염증을 감소시키는 방법이 제공된다:



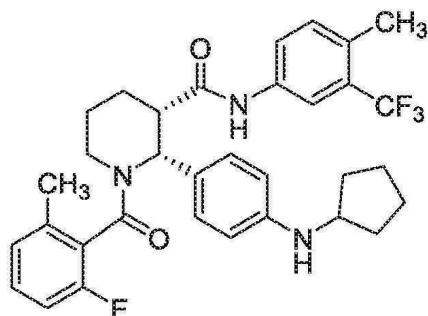
[0225]

유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 사구체 염증을 감소시키는 방법이 제공된다:



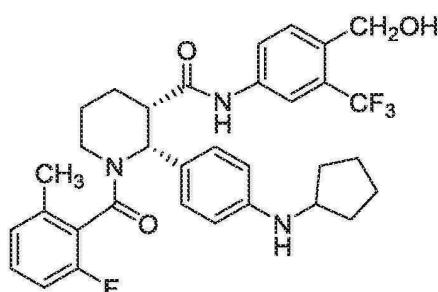
[0227]

유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 C3 침착물 및/또는 C5b-9 침착물을 감소시키는 방법이 제공된다:



[0229]

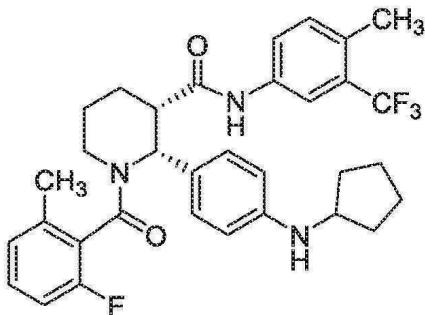
유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 C3 침착물 및/또는 C5b-9 침착물을 감소시키는 방법이 제공된다:



[0231]

[0232]

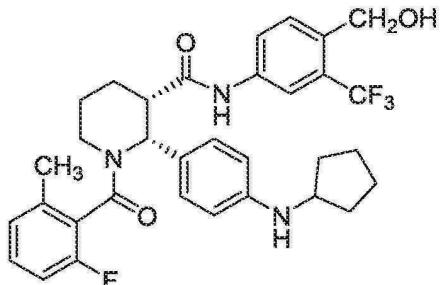
유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 사구체 모세혈관내 증식을 제거하는 방법이 제공된다:



[0233]

[0234]

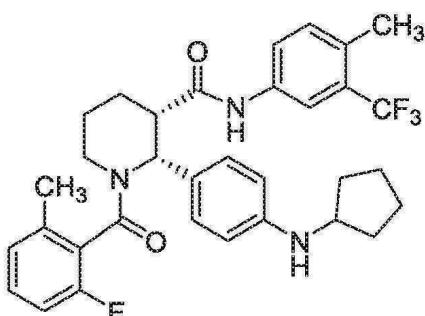
유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 사구체 모세혈관내 증식을 제거하는 방법이 제공된다:



[0235]

[0236]

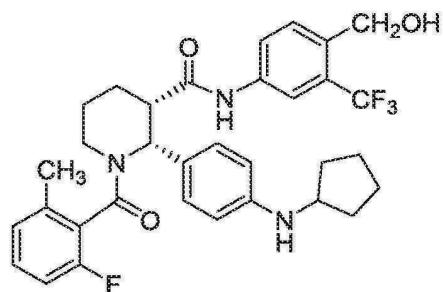
유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 사구체 염증성 대식세포를 감소시키는 방법이 제공된다:



[0237]

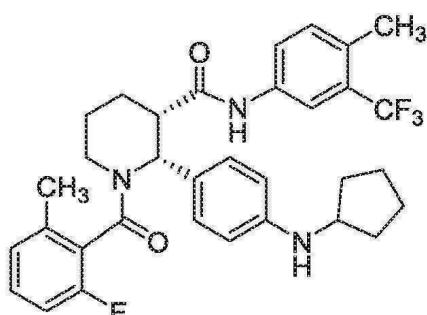
[0238]

유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 사구체 염증성 대식세포를 감소시키는 방법이 제공된다:



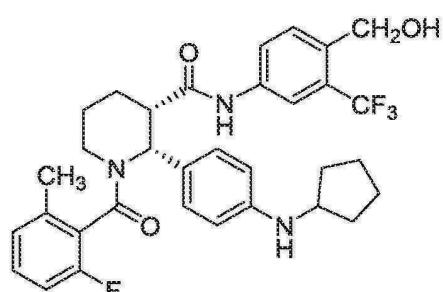
[0239]

유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 단백뇨를 감소시키는 방법이 제공된다:



[0241]

유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, C3 사구체병증을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간에게서 단백뇨를 감소시키는 방법이 제공된다:



[0243]

일부 구체예에서, 인간은 보체 3 사구체신염을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 진행성 보체 3 사구체신염을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 신장 이식 후 재발성 보체 3 사구체신염을 앓는다. 일부 구체예에서, 인간은 고밀도 침착병을 앓는다.

[0244]

일부 구체예에서, 보체 3 사구체병증은 치료에 대해 내성이 있다. 일부 구체예에서, 보체 3 사구체신염은 다른 치료에 대해 내성이 있다. 일부 구체예에서, 인간은 면역억제 약물에 대해 내성 질환이 있다. 일부 구체예에서, 인간은 리툭시맙(rituximab), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 타크롤리무스(tacrolimus), 및 스테로이드(steroid) 중 하나 이상에 대해 내성 질환이 있다. 일부 구체예에서, 인간은 리툭시맙, 사이클로포스파미드, 미코페놀레이트 모페틸, 타크롤리무스, 및 글루코코르티코스테로이드 중 하나 이상에 대해 내성 질환이 있다. 일부 구체예에서, 인간은 개선된 건강-관련 삶의 질 변화를 나타낸다. 일부 구체예에서, 건강 관련 삶의 질은 쇼트 폼(Short Form)-36 버전 2 (SF-36 v2) 또는 EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L) 평가에 기초한다. 일부 구체예에서, 건강 관련 삶의 질은 쇼트 폼-36 버전 2 (SF-36 v2) 평가에 기초한다. 일부 구체예에서, 건강 관련 삶의 질은 EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L) 평가에 기초 한다.

[0246]

일부 구체예에서, 화합물은 하루에 2회 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물은 하루에 한번 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물은 이틀에 한번 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물은 3일마다 투여된다. 일부 구체예에서,

화합물은 하루에 3회 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물은 하루에 4회 투여된다.

[0247] 일부 구체예에서, 인간은 하루에 30 mg의 화합물을 투여받는다. 일부 구체예에서, 인간은 하루에 20 mg의 화합물을 투여받는다. 일부 구체예에서, 인간은 하루에 10 mg의 화합물을 투여받는다. 일부 구체예에서, 인간은 하루에 40 mg의 화합물을 투여받는다. 일부 구체예에서, 인간은 하루에 60 mg의 화합물을 투여받는다. 일부 구체예에서, 인간은 하루에 50 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg 또는 200 mg의 화합물을 투여받는다.

[0248] 일부 구체예에서, 인간은 하루에 2회 30 mg의 화합물을 투여받는다. 일부 구체예에서, 인간은 하루에 2회 20 mg의 화합물을 투여받는다. 일부 구체예에서, 인간은 하루에 2회 10 mg의 화합물을 투여받는다.

[0249] 일부 구체예에서, 화합물은 경구적으로 투여된다.

[0250] 일부 구체예에서, 인간은 보체 인자 H 관련 단백질 5(Complement factor H related protein 5)(CFHR5) 돌연변이를 갖는다.

[0251] 일부 구체예에서, 인간은 12주 동안 치료받는다. 일부 구체예에서, 인간은 26주 동안 치료받는다. 일부 구체예에서, 인간은 52주 동안 치료받는다. 일부 구체예에서, 인간은 장기 치료(chronic treatment)를 받는다. 일부 구체예에서, 인간은 지속적인 치료를 받는다.

[0252] 일부 구체예에서, 방법은 치료 유효량의 하나 이상의 추가 치료제를 인간에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 동일 조성물에 연속해서 또는 동시에 투여되거나, 그렇지 않다.

[0253] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역 억제제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 타입-1 수용체 차단제(ARB) 및 코르티코스테로이드로부터 선택된다.

[0254] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 사이클로포스파미드, 미코페놀레이트 모페틸, 리툭시맙, 에쿨리주맙(eculizumab), 타크롤리무스(tacrolimus), 벨리무맙(belimumab), OMS721, ACH-4471, AMY-101, 악타르 젤(Acthar Gel), SAND-5, 코르티코트로핀(corticotropin), CDX-1135, 라미프릴(ramipril), 페린도프릴(perindopril), 리시노프릴(lisinopril), 페린도프릴 아르기닌(perindopril arginine), 캡토프릴(captopril), 스피라프릴(spirapril), 퀴나프릴(quinapril), 엘날아프릴(enalapril), 이미다프릴(imidapril), 포시노프릴(fosinopril), 조페노프릴(zofenopril), 베나제프릴(benazepril), 트란돌라프릴(trandolapril), 베라파밀(verapamil), 베나제프릴(benazepril), 암로디핀(amlodipine), 트란돌라프릴(trandolapril), P-003, 실라자프릴(cilazapril), 델라프릴(delapril), 모엑시프릴(moexipril), 퀴나프릴(quinapril), 포시노프릴(fosinopril), 테모카프릴.temocapril), 로사르탄(losartan), 칸데사르탄(candesartan), 이르베사르탄(irbesartan), 텔미사르탄(telmisartan), 올메사르탄(olmesartan), 발사르탄(valsartan), 아질사르탄(azilsartan), 텔미사르탄(telmisartan), 피마사르탄(fimasartan), EMA-401, 아질사르탄 메독소밀 포타슘(azilsartan medoxomil potassium), 스파르센탄(sparsentan), 칸데사르탄 실렉세틸(candesartan cilexetil), 올메사르탄 메독소밀(olmesartan medoxomil), TRV-027, 로사르탄 포타슘(losartan potassium), YH-22189, 아질사르탄 트리메틸에탄올아민, 알리사르탄 이소프록실(allisartan isoproxil), 및 에프로사르탄(eprosartan)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 사이클로포스파미드, 미코페놀레이트 모페틸, 리툭시맙, 에쿨리주맙 및 타크롤리무스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0255] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 코르티코스테로이드, 스테로이드, 면역억제제, 면역글로불린 G 작용제, 디펩티딜 웅프티다제 IV 억제제, 램프구 기능 항원-3 수용체 길항제, 인터루킨-2 리간드, 인터루킨-1 베타리간드 억제제, IL-2 수용체 알파 서브유닛 억제제, HGF 유전자 자극제, IL-6 길항제, IL-5 길항제, 알파 1 항트립신 자극제, 카나비노이드 수용체 길항제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, AKT 단백질 키나제 억제제, CD20 억제제, Ab1 티로신 키나제 억제제, JAK 티로신 키나제 억제제, TNF 알파 리간드 억제제, 헤모글로빈 조절제, TNF 길항제, 프로테아좀 억제제, CD3 조절제, Hsp 70 패밀리 억제제, 면역글로불린 작용제, CD30 길항제, 류불린 길항제, 스팽고신-1-포스페이트 수용체-1 작용제, 결합 조직 성장 인자 리간드 억제제, 카스파제 억제제, 부신피질자극 호르몬리간드, Btk 티로신 키나제 억제제, 보체 C1s 서브성분 억제제, 에리트로포이에틴(Erythropoietin) 수용체 작용제, B-램프구 자극제 리간드 억제제, 사이클린-의존성 키나제-2 억제제, P-셀렉틴 글리코단백질 리간드-1 자극제, mTOR 억제제, 신장 인자 2 억제제, 세포 부착 분자 억제제, 인자 XIIIa 작용제, 칼시뉴린(Calcineurin) 억제제, 면역글로불린 G1 작용제, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소 억제제, 보체 C1s 서브성분 억제제, 티미딘 키나제 조절제, 세포독성 T-램프구 단백질-4 조절제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 II 수용체 조절제, TNF 수퍼페밀리 수용체 12A 길항제, CD52 길항제, 아데노신 데아미나제

(Adenosine deaminase) 억제제, T-세포 분화 항원 CD6 억제제, FGF-7 리간드, 디하이드로오로테이트(dihydroorotate) 탈수소효소 억제제, CCR5 케모킨 길항제, CCR2 케모킨 길항제, Syk 티로신 키나제 억제제, 인터페론 타입 I 수용체 길항제, 인터페론 알파 리간드 억제제, 대식세포 이동 억제 인자 억제제, 인테그린 알파-V/베타-6 길항제, 시스테인 프로테아제 자극제, p38 MAP 키나제 억제제, TP53 유전자 억제제, 시가양 독소 I 억제제, 푸코실트랜스퍼라제(Fucosyltransferase) 6 자극제, 인터루킨 22 리간드, CXCR1 케모킨 길항제, CXCR4 케모킨 길항제, IRS1 유전자 억제제, 단백질 키나제 C 자극제, 단백질 키나제 C 알파 억제제, CD74 길항제, 면역글로불린 감마 Fc 수용체 IIB 길항제, T-세포 항원 CD7 억제제, CD95 길항제, N 아세틸만노사민 키나제 자극제, 카르디오토로핀-1 리간드, 백혈구 엘라스탄제 억제제, CD40 리간드 수용체 길항제, CD40 리간드 조절제, IL-17 길항제, TLR-2 길항제, 보체 인자 D 억제제, 보체 인자 B 억제제, 보체 C5 억제제, MASP-2 억제제, MASP-3 억제제, C3 억제제, 폐길화된 APL-1, C1s 억제제, C6 억제제, 및 T 세포 수용체 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0256]

일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 오비누투주맙(obinutuzumab), 리툭시맙(rituximab), 오크렐리주맙(ocrelizumab), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 프레드니손(prednisone), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 틱소코르톨 피발레이트(tixocortol pivalate), 프레드니솔론(prednisolone), 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손(mometasone), 암시노나이드(amcinonide), 부데소나이드(budesonide), 데소나이드(desonide), 플루오시노나이드(fluocinonide), 플루오시놀론 아세토나이드(fluocinolone acetonide), 할시노나이드(halcinonide), 베타메타손(betamethasone), 베타메타손 소듐 포스페이트, 덱사메타손(dexamethasone), 덱사메타손 소듐 포스페이트, 플루오코르톨론(fluocortolone), 하이드로코르티손-17-발레레이트(hydrocortisone-17-valerate), 할로메타손(halometasone), 알클로메타손 디프로피오네이트(alclometasone dipropionate), 베클로메타손(beclomethasone), 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트(prednicarbate), 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타솔-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트, 플루프레드니텐 아세테이트, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-아세포네이트, 하이드로코르티손-17-부테프레이트, 시클로소나이드(ciclesonide) 및 프레드니카르베이트(prednicarbate), GB-0998, 이뮤글로(immuglo), 베겔로맙(begelomab), 알레파셉트(alefacept), 알데스류킨(aldesleukin), 게보키주맙(gevokizumab), 다클리주맙(daclizumab), 바실릭시맙(basiliximab), 이놀리모맙(inolimomab), 베페르미노겐퍼플라스미드(beperminogene perplasmid), 시루쿠맙(sirukumab), 토실리주맙(tocilizumab), 클라자키주맙(clazakizumab), 메폴리주맙(mepolizumab), 핑골리모드(fingolimod), 파노비노스타트(panobinostat), 트리시리빈(triciribine), 닐로티닙(nilotinib), 이마티닙(imatinib), 토파시티닙(tofacitinib), 모멜로티닙(momelotinib), 페피시티닙(peficitinib), 이타시티닙(itacitinib), 인플릭시맙(infliximab), PEG-bHb-CO, 에타네르셉트(etanercept), 익사조맙(ixazomib), 보르테조맙(bortezomib), 무로모 nanop(muromonab), 오텔릭시주맙(otelixizumab), 구스페리무스(gusperimus), 브렌툭시맙 베도틴(brentuximab vedotin), 포네시모드(Ponesimod), KRP-203, FG-3019, 엠리카산(emricasan), 코르티코트로핀(corticotropin), 이브루티닙(ibrutinib), 신리제(cinryze), 코네스타트(conestat), 메톡시 폴리에틸렌 글리콜-에포에틴 베타, 벨리무맙(belimumab), 블리시비모드(blisisibimod), 아타시셉트(atacicept), 셀리시클립(seliciclib), 네이홀리주맙(neihulizumab), 에베롤리무스(everolimus), 시롤리무스(sirolimus), 데니류킨 디프티톡스(denileukin diftitox), LMB-2, 나탈리주맙(natalizumab), 카트리테카코그(catrilecacakog), 시클로스포린(cyclosporin), 타클롤리무스(tacrolimus), 보클로스포린(voclosporin), 보클로스포린(voclosporin), 카나키누맙(canakinumab), 미코페놀레이트(mycophenolate), 미조리빈(mizoribine), CE-1145, TK-DLI, 아바타셉트(abatacept), 벨라타셉트(belatacept), 올메사르탄 메독소밀(olmesartan medoxomil), 스파르센탄(sparsentan), TXA-127, BIIB-023, 알렘투주맙(alemtuzumab), 펜토스타틴(pentostatin), 이톨리주맙(itolizumab), 팔리페르민(palifermin), 레플루노미드(leflunomide), PRO-140, 세니크리비록(cenicriviroc), 포스타마티닙(fostamatinib), 아니프롤루맙(anifrolumab), 시팔리무맙(sifalimumab), BAX-069, BG-00011, 로스마피모드(losmapimod), QPI-1002, 시감Abs(ShigamAbs), TZ-101, F-652, 레파리신(reparixin), 라다릭신(ladarixin), PTX-9908, 아가니르센(aganiirsens), APH-703, 소트라스타우린(sotрастaurin), 소트라스타우린(sotрастaurin), 밀라투주맙(milatuzumab), SM-101, T-구아르드(T-Guard), APG-101, DEX-M74, 카르디오토로핀-1(cardiotrophin-1), 티프렐레스탁트(tiprelestat), ASKP-1240, BMS-986004, HPH-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, 데피브로티드(defibrotide), 포말리도미드(pomalidomide), 티모글로불린(Thymoglobulin), 라퀴니모드(laquanimod), 레메스템셀-L(remestemcel-L), 말과 항흉선세포 면역글로불린, 스템퓨셀(Stempeucel), LIV-감마, 옥타감(Octagam) 10%, t2c-001, 99mTc-세스타미비(sestamibi), 클라이리그(Clairyg), 프로소르바(Prosorba), 포말리도미드

(pomalidomide), 라퀴니모드(laquini mod), 테플리주맙(teplizumab), FCRx, 솔나티드(solnatide), 포랄루맙(foralumab), ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, 이르베사르탄(irbesartan) + 프로파게르마늄(propagermanium), ApoCell, 칸나비디올(cannabidiol), RGI-2001, 사라틴(saratin), 항-CD3 2가 항체-디프테리아 독소 컨쥬게이트, OMS-721, 에쿨리주맙(eculizumab), 코베르신(coversin), ACH-4471, ALN-CC5, AMY-101, IFX-1, IFX-2, IFX-3, LFG316, 베리네르트(berinert), CB 2782, ANX005, APL-2, APL-1, PEG-Cp40, ALXN1007, 비카시오맙(bikaciomab), NOX-D20, NOX-D19, OMS906, 무보디나(mubodina), ALXN1210, 루코네스트(ruconest), TNT009, SOBI005, SHP623, 신리제, 람팔리주맙(lampalizumab), 레게네맙(regenemab), RA101495, RA101295, 지무라(zimura), NOX-100, LT-1951, 및 CD4+CD25+ 조절성 T-세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0257]

본 개시내용의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하여 비용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동일하며, 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 특정 화합물은 다중 결정 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시내용에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하고 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0258]

본 개시내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 지니며; 라세미체, 부분 입체 이성질체, 기하 이성질체, 위치 이성질체 및 개별 이성질체(예컨대, 분리된 거울상 이성질체)는 모두 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 특정 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 삼중 수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위 원소로 방사성 표지될 수 있다. 방사성이든 아니든 간에, 본 개시내용의 화합물의 모든 동위 원소 변이형은 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0259]

본원에서 기술되는 화합물은 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위 원소-표지되는 모든 약학적으로 허용되는 화학식(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie)의 화합물 및 화합물 1을 포함하는 것을 의미한다. 개시되는 화합물에 포함될 수 있는 동위 원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , 및 ^{125}I 를 포함한다. 이들 방사성 표지된 화합물은 약리학적으로 중요한 작용 부위에 대해 예를 들어, 작용 부위 또는 작용 형태, 또는 결합 친화력을 특정화함으로써 화합물의 효능을 결정하거나 측정하는 것을 돋는데 유용할 수 있다. 화학식(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie)의 화합물 및 화합물 1의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 포함하는 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위 원소인 삼중 수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 는 이들의 혼입 용이성 및 준비된 검출 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다.

[0260]

중수소, 즉 ^2H 와 같은 보다 무거운 동위 원소로의 대체는 보다 큰 대사 안정성으로부터 기인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 생체내 반감기가 증가할 수 있거나 용량 요구량이 감소될 수 있다. 따라서, 일부 상황에서는 보다 무거운 동위 원소가 바람직할 수 있다.

[0261]

^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 과 같은 양전자 방출 동위 원소로의 대체는 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양전자 방출 지형(PET) 연구에 유용할 수 있다. 화학식(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie)의 화합물 및 화합물 1의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 당업자들에게 알려져 있는 통상적인 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적합한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기에 언급되는 바와 같이 실시예에서 기술된 것들과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0262]

본원에서 제공되는 방법, 조성물, 키트 및 제조 물품은 화합물(예를 들어, (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 및 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 또는 용매화물을 사용하거나 포함하며, 이때 탄소 원자에 결합되어 있는 1 내지 n개의 수소 원자는 중수소 원자 또는 D로 치환될 수 있으며, n은 분자내 수소 원자의 수이다. 당 분야에 알려져 있는 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비-방사성 동위 원소이다. 이러한 화합물은 대사에 대한 내성을 증가시킬 수 있고, 이에 따라 포유동물에 투여되는 경우, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 또는 용매화물의 반감기를 증가시키는데 유용할 수 있다(참조예: Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)). 이러한 화합물은 당 분야에 널리 공지되어 있는 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의 수소 원자가 중

수소에 의해 치환된 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.

[0263] 본원에서 제공되는 치료 방법은 일반적으로 유효량의 본원에서 제공되는 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 적합한 환자는 C3 사구체신염을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운(즉, 예방적 치료) 그러한 환자들을 포함한다.

[0264] 일반적으로, 본원에서 제공되는 치료 방법은 유효량의 본원에서 제공되는 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 본 개시내용의 화합물(들)은 바람직하게는 경구적으로 또는 국소적으로 환자(예를 들어, 인간)에게 투여된다. 다른 구체예에서, 본 개시내용의 화합물(들)은 전신적으로(정맥내 또는 피하) 환자(예를 들어, 인간)에게 투여된다. 유효량은 환자에게 제공되는 C5a 수용체 활성을 조절하기에 충분한 양 및/또는 증상을 감소시키거나 완화시키기에 충분한 양일 수 있다. 바람직하게는, 투여되는 양은 시험관내에서 백혈구(예를 들어, 호중구) 화학 주성을 검출가능하게 억제할 만큼 충분히 높은 화합물(또는 화합물이 전구 약물인 경우 그의 활성 대사물질)의 혈장 농도를 산출하기에 충분하다. 치료 요법은 사용되는 화합물 및 치료되는 특정 상태에 따라 달라질 수 있으며, 대부분의 질환의 치료를 위해 하루에 4회 또는 그 미만의 투여 빈도가 바람직하다. 일반적으로 하루에 2회의 투여 요법이 가장 바람직하며, 하루에 한번 투여가 특히 바람직하다. 그러나, 어떠한 특정 환자에 대한 특정 투여량 수준 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 병용(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물), 및 치료를 받고 있는 특정 질병의 중증도 뿐만 아니라 처방하는 의료 종사자의 판단을 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것임을 이해할 것이다. 일반적으로, 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 최소 투여량의 사용이 바람직하다. 환자는 일반적으로 치료 또는 예방되는 상태에 적합한 의학적 또는 수의학 기준을 사용하여 치료 효능을 모니터링 할 수 있다.

[0265] 약 0.1mg 내지 약 140mg/kg 체중/일 정도의 투여 수준은 병원성 C5a 활성을 포함하는 증상의 치료 또는 예방에 유용하다(약 0.5mg 내지 약 7g/인간 환자/일). 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료받는 숙주 및 특정 투여 형태에 따라 좌우될 것이다. 투여 단위 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유할 것이다. 경구적으로, 경피적으로, 정맥내 또는 피하로 투여되는 화합물에 대해, 충분량의 화합물이 투여되어 5 ng (나노그램)/mL-10 µg (마이크로그램)/mL 혈청의 혈청 농도를 달성하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 20 ng-1 µg/mL 혈청의 혈청 농도를 달성하기에 충분한 화합물이 투여되어야 하고, 가장 바람직하게는 50 ng/mL-200 ng/mL 혈청의 혈청 농도를 달성하기에 충분한 화합물이 투여되어야 한다. 활액막에 직접 주입하기 위해서는(관절염의 치료를 위해) 대략 1 마이크로몰의 국소 농도를 달성하도록 충분한 화합물이 투여되어야 한다.

[0266] 투여 빈도는 사용되는 화합물 및 치료받는 특정 질환에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 대부분의 질병의 치료를 위해, 하루에 4회, 하루에 3회 또는 그 미만의 투여 요법이 바람직하고, 하루에 1회 또는 하루에 2회 투여 요법이 특히 바람직하다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도, 약물 병용(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물), 치료 중인 특정 질병의 중증도 및 처방하는 의료 종사자의 판단을 포함하는 그 밖의 인자를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것임을 이해할 것이다.

약학적 조성물

[0268] 본원에서 제공되는 화합물은 전형적으로 약학적 담체 또는 희석제를 함유하는 조성물로서 투여될 수 있다.

[0269] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 명시된 양의 특정 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 명시된 양의 특정 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0270] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0271] 본 개시내용의 화합물의 투여를 위한 약학적 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 및 약물 전달 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분과 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체를 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학적 조성물은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두를 균일하고 밀접하게 회합시킨 후, 필요시 생성물을 요망되는 제형으로 성형시킴으로써 제조된다. 약학적 조성물에서, 활성의 목표 화합물은 질환의 과정 또는 상태에 대해 요망되는 효과를 발생시키기에 충분한 양으로 포함된다.

[0272] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 구내정(troche), 로젠지, 수성 또는 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼 및 미국 특허 출원 2002-0012680호에 기재된 바와 같은

자가 에멀젼화, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘리서, 용액, 협죽 패치, 경구 젤, 씹는 검, 씹는 정제, 기포 분말 및 기포 정제의 형태일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조를 위한 당분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 상기 조성물은 약학적으로 세련되고 풍미가 좋은 제조물을 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제, 항산화제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 예를 들어, 셀룰로스, 실리콘 디옥사이드, 알루미늄 옥사이드, 칼슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, PVP, 셀룰로스, PEG, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 장용으로 또는 위장관 내에서의 분해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하는 공지된 기술에 의해 달리 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 이용될 수 있다. 이들은 또한 제어 방출을 위한 삼투 치료 정제를 형성시키기 위해 미국 특허 번호 4,256,108호; 4,166,452호; 및 4,265,874호에 기재된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0273]

경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린, 다양한 평균 크기의 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, PEG400, PEG4000) 및 특정 계면활성제, 예컨대 크레모포르(cremophor) 또는 솔루톨(solutol)과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다. 또한, 에멀젼은 비-수 혼화성 성분, 예를 들어, 오일로 제조될 수 있고, 계면활성제, 예를 들어, 모노- 또는 디-글리세라이드, PEG 에스테르 등으로 안정화될 수 있다.

[0274]

수성 혼탁액은 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 상기 부형제는 혼탁제, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-파롤리돈, 검 트래거캔쓰 및 검 아카시아이고; 분산제 또는 습윤제는 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어, 햅타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 혼탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0275]

유성 혼탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 낙화생유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 무기질유, 예를 들어, 액체 파라핀 중에 활성 성분을 혼탁시킴으로써 제형될 수 있다. 유성 혼탁액은 중점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예를 들어, 상기 기재된 감미제, 및 착향제는 풍미가 좋은 경구 제조물을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0276]

물의 첨가에 의한 수성 혼탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 혼탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제는 상기 이미 언급된 것에 의해 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0277]

본 개시내용의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태로 존재할 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브유 또는 낙화생유, 또는 무기질유, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀젼화제는 자연-발생 검, 예를 들어, 검 아카시아 또는 검 트래거캔쓰, 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

[0278]

시럽 및 엘리서는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제형될 수 있다. 상기 제형은 또한 완화제, 보존제, 및 착향제 및 착색제를 함유할 수 있다. 경구 용액은, 예를 들어, 사이클로덱스트린, PEG 및 계면활성제와 조합하여 제조될 수 있다.

[0279]

약학적 조성물은 멸균 주사용 용액 또는 유지성 혼탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 혼탁액은 상기 언급

된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형될 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균의 주사용 용액 또는 혼탁액, 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중 용액으로 존재할 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 릴거 용액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균의 고정유가 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 순한 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어, 올레산이 주사용 물질의 제조에서 이용된다.

[0280] 본 개시내용의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을, 보통의 온도에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이고, 따라서 직장 내에서 용해되어 약물을 방출할 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 화합물은 용액 또는 연고에 의해 안구 전달을 통해 투여될 수 있다. 또한 추가로, 본 개시내용의 화합물의 경피 전달은 이온삼투 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 국소 사용을 위해, 본 개시내용의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 혼탁액 등이 이용된다. 본원에서 사용되는 국소 적용은 또한 마우스워시 및 양치액의 사용을 포함하는 것을 의미한다.

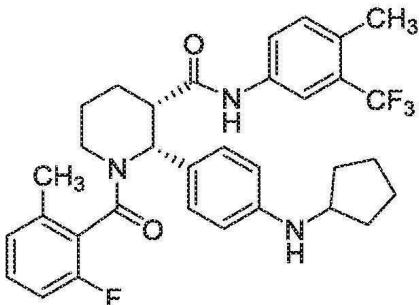
[0281] 본 개시내용의 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서 적합한 폴리머인 담체에 결합될 수 있다. 이러한 폴리머는 폴리비닐피롤리돈, 피란 코폴리머, 폴리하이드록시-프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시메틸-아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리메틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 개시내용의 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하기에 유용한 생분해성 폴리머 부류인 담체, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리엡실론 카프롤اكتون, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르쏘에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로페란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교된 또는 양쪽성 블록 코폴리머와 결합될 수 있다. 폴리머 및 반투과성 폴리머 매트릭스는 성형품, 예를 들어, 밸브, 스텐트, 관류, 보철물 등으로 형성될 수 있다. 본 개시내용의 일 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 스텐트 또는 스텐트-그라프트 디바이스로 형성되는 폴리머 또는 반투과성 폴리머 매트릭스와 결합된다.

키트 및 패키지

[0283] 용어 "키트" 및 "약학적 키트"는 하나 이상의 적합한 용기에 하나 이상의 약학적 조성물 및 사용 설명서를 포함하는 상업적 키트 또는 패키지를 나타낸다. 일 구체예에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물, 또는 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 투여 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 일 구체예에서, 하나 이상의 (예를 들어, 1 개, 2개, 3개, 1개 또는 2개, 또는 1개 내지 3개의) 추가의 치료제 및 이들의 투여 설명서와 함께, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물, 또는 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트가 제공된다.

[0284] 일 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 단일 포장으로 포장된 투여 단위로 제형된다. 단일 포장은 병, 어린이 안전 병, 앰플 및 튜브를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 본 개시내용의 화합물 및 임의로 추가의 치료제는 투여 단위로 제형되고 모든 단일 투여 단위는 단일 포장으로 개별 포장된다. 이러한 개별 포장된 단위는 액체 형태, 고체 형태, 분말 형태, 과립 형태, 발포성 분말 또는 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 에멀젼, 혼탁액, 시럽, 좌약, 구내정, 로젠지, 용액, 협죽 패치, 박막, 구강 젤, 썹는 정제, 썹는 겸 및 일회용 주사기를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌, 임의의 형태로 약학적 조성물을 함유할 수 있다. 이러한 개별적으로 포장된 단위는 종이, 판지, 보드지, 금속 호일 및 플라스틱 호일, 예를 들어 블리스터 팩 중 하나 이상으로 제조된 패키지에 조합될 수 있다. 하나 이상의 투여 단위는 하루에 1회 또는 수회 투여될 수 있다. 하나 이상의 투여 단위는 하루에 3회 투여될 수 있다. 하나 이상의 투여 단위는 하루에 2회 투여될 수 있다. 하나 이상의 투여 단위는 첫날에 투여될 수 있고, 하나 이상의 투여 단위는 익일에 투여될 수 있다.

[0285] 화합물 1은 하기 화학식을 갖는다:



[0286]

[0287] 실시예

[0288] 실시예 1: 진행성 보체 3 사구체신염이 있는 환자에서의 화합물 1의 연구

[0289] 영국의 특별 지원 프로그램(미국의 동정적 사용 프로토콜과 유사함) 하에, C3 사구체신염 환자를 하기에서 설명되는 프로토콜에 따라 경구 투여되는 보체 억제제 화합물 1로 치료하였다. 환자는 신장 이식 및 광범위 면역 억제 약물인 리툭시맙, 사이클로포스파미드, 미코페놀레이트 모페틸, 타크롤리무스, 및 스테로이드로 이전 치료를 받았음에도 불구하고 내성 질환이 있었다. 신장 동종 이식편 생검(Renal allograft biopsies)은 약물 투여 전(pre-dose), 치료 중 2개월 및 7개월째에 시행되었다.

[0290] 결과:

[0291] 환자의 상태는 화합물 1 치료에 반응하여 개선되었다. 이 환자에서 화합물 1에 의해 보여진 개선은 사구체 모세혈관내 증식의 제거 및 치료 전 생검과 비교하여 사구체 염증성 대식세포의 현저한 감소를 보인 치료 중 신장 생검 조직학적 소견에 근거한 것이다. 화합물 1 치료로 단백뇨가 약 80 %가 하락하였다.

[0292] 추정 사구체 여과율(eGFR)은 화합물 1로 치료하기 14개월 전에 $83\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 였고, 화합물 1로의 치료가 시작되었을 때 $46\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 로 악화되었다. 화합물 1로의 치료는 eGFR 감소를 약화시키거나 중단시켰다.

[0293] 치료 1개월 후, eGFR 감소는 이미 약화되었다(도 1은 화합물 1로의 처리 전 및 후의 eGFR을 나타냄). 반복 생검은 사구체 모세혈관내 세포과다 해소 및 사구체의 대식세포 감소를 나타냈다. 화합물 1은 eGFR을 안정화시키고 사구체 염증을 감소시켰다.

[0294] 표 1. 모세혈관내 세포과다, 면역형광 현미경검사(Immunofluorescence microscopy) 및 상이한 시점에서의 CD68-양성 세포/사구체.

	모세혈관내 세포과다/총	면역형광 현미경검사	CD68-양성 세포/사구체
치료전	3/11	C3, 2+; IgM, 미량	11
2 개월	0/36	C3, 2+; IgM, 음성	2-3
7 개월	0/14	C3, 2+; IgM, 음성	1-2

[0295]

[0296] 도 2는 화합물 1로의 치료 후 조직 병리학적 개선을 나타낸다.

[0297] (A) 화합물 1로 치료하기 전 하에모톡실린(Haematoxylin) 및 에오신(Eosin) (H&E) 염색은 피브리노이드 고사 및 다수의 염증 염증 세포를 나타낸다.

[0298] (C) 화합물 1로 치료한 후 과요오드산-쉬프(periodic acid-Schiff)(PAS) 염색은 모세혈관내 세포과다 및 사구체 염증을 감소시킨다.

[0299] (B) 화합물 1로 치료하기 전 CD68 염색.

[0300] (D) 화합물 1로 처리한 후 CD68 염색은 사구체 대식세포의 감소를 입증한다.

[0301] 연구 프로토콜:

목적

[0303] 이 연구의 목표는 진행성 보체 3(C3) 사구체신염 환자에게서 화합물 1의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.

목표

[0305] 이 연구의 1차 안전성 목표는 화합물의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.

[0306] 1차 효능 목표는 eGFR (MDRD, 추정 사구체 여과율) 및 단백뇨의 기준선으로부터의 변화를 근거로 하는 화합물 1의 효능을 평가하는 것이다.

[0307] 이 연구의 2차 목표는 하기의 평가를 포함한다:

[0308] 1. 혈장 및 소변의 약력학적 마커, 예를 들어, MCP-1, C3a, C5a, 프로페르딘, 및 sC5b-9의 기준선으로부터의 변화;

[0309] 2. 신장 생검을 기초한 사구체 병리학의 기준으로부터의 변화;

[0310] 3. C3 사구체신염에서 화합물 1의 혈장 농도 평가.

방법론

[0312] 이것은 신장 이식에서 C3GN이 재발하는 환자에서 화합물 1의 안전성, 내약성 및 효능을 테스트하기 위한 임상 연구이다.

[0313] 환자는 투약 시작 전에 생검 확인된 재발성 C3GN가 있고, 포함 기준 및 제외 기준에 근거하여 자격이 있다고 간주된다. 선별 절차는 인구 통계, 병력, 약물 복용 내역, 신체 검사 및 생체 신호, 혈청 화학, 혈액학, 소변 검사 (UPCR 측정 포함), 바이러스성 선별(이전 12주 이내에 실시되지 않은 경우) 및 혈중 크레아티닌에 기초한 추정 사구체 여과율(eGFR) 평가의 기록을 포함한다. 연구 자격을 위해서는 기준선 eGFR이 적어도 $25 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 가 되어야 한다.

[0314] 1일째에, 환자는 화합물 1 치료를 시작한다. 환자들은 처음 84일의 기간 동안 1일 2회 경구로 30mg의 화합물 1을 복용한다. 환자는 1일, 8일, 15일, 29일, 57일 및 85일에 연구 센터를 방문한다. 화합물 1 투여량은 아침에는 아침 식사 후 1시간 이내에, 저녁에는 저녁 식사 후 1시간 이내에 최적으로 섭취한다. 환자의 임상 상태가 안정되거나 향상되고 추가 치료를 막을 부작용이 없다면 환자는 추가로 84일 치료 주기 동안 치료받을 수 있다. 84일 주기는 이 프로토콜 하에서 총 4주기까지 반복될 수 있다. 첫 번째 사이클 후 84일 주기 동안, 환자는 매 4주마다 연구 센터를 방문한다. 환자가 화합물 1 치료를 중단한 후 4주간의 추적 관찰 기간이 있다.

[0315] 1일째 및 1일 후의 연구 방문시에, 안전성, 효능 및 약동학적 측정을 위해 혈액 및 소변 샘플이 수집된다. 신체 검사 및 생체 신호 평가가 연구 기간 동안 수행된다. 수반되는 투약 및 부작용 평가는 모든 연구 방문에서 이루어진다. 가능하다면, 신장 조직학에서의 변화를 평가하기 위한 적절한 추적 관찰 기간 후 신장 생검이 수행된다.

[0316] C3GN에 대한 새로운 치료법은 피험자의 상태가 조사관이 피험자의 최선의 이익을 위해 그렇게 한다고 판단할 정도로 악화되지 않는 한, 연구 기간(적극적인 치료 기간 또는 추적 관찰) 동안 추가될 수 없다.

[0317] 화합물 1로의 치료 기간: 총 기간 최대 336일 동안 최대 3회 반복되는 84일 주기로의 84일.

[0318] 연구 의약으로의 치료 종료 후 추적 관찰 기간: 4주.

[0319] 환자의 상태는 연구 종료시 조사관이 평가하며 필요에 따라 적절한 진료 의료 표준이 제공된다.

[0320] 주요 포함 기준

[0321] 1. 선별전 8주 이내에 신장 생검에 기초하여 생검-확인된 C3 GN;

[0322] 2. eGFR $\geq 25 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ (MDRD 식에 의해);

[0323] 3. 임신 가능성이 있는 파트너가 있는 경우 연구 기간 동안, 그리고 투약 완료 후 적어도 3개월 동안 적절한 피임약을 사용해야 함; 적절한 피임법은 1년에 1% 미만의 실패율(조합된 에스트로겐과 프로게스테론[경구, 질내 또는 경피], 또는 프로게스테론 단독 호르몬 피임(경구, 주사가능 또는 이식가능), 자궁내 장치, 자궁내 호르몬

방출 시스템, 양측 난관 폐색, 정관 수술된 파트너, 또는 성적 금욕)을 야기하는 것으로 정의됨;

[0324] 4. 서면 동의서를 작성하고, 연구 프로토콜의 요구 사항을 준수할 의사가 있음;

[0325] 5. 의료 기록, 신체 검사 및 임상 실험실 평가에 기초하여, 조사관이 달리 건강하다고 판단함. 정상 범위(예외 기준에 명시된 것 이외의 것)를 벗어나 있는 임상 실험실 값 및/또는 조사관에 의해 임상적으로 중요하지 않다고 판단되는 그 밖의 비정상적인 임상 결과는 허용될 수 있음.

[0326] 주요 예외 기준

[0327] 1. 단백뇨 > 8 g/일 (또는 >8 g/g 크레아티닌);

[0328] 2. 투약 전 26주 이내에 에클리주맙 사용;

[0329] 3. 피부의 절제된 기저 세포암 또는 편평상피암, 또는 완전히 절제되거나 절개되었고 국소 재발 또는 전이의 증거가 없는, 원위(in situ) 자궁 경부암 또는 유방암과 같은 원위 암종을 제외한, 선별 전 5년 이내에 임의의 형태의 암의 병력 또는 존재;

[0330] 4. 양성 HBV, HCV 또는 HIV 바이러스 선별 검사;

[0331] 5. 1일째에 화합물 1 치료를 시작하기 전에 해결되지 않은, 항생제 치료가 필요한 임의의 감염;

[0332] 6. $4000/\mu\text{L}$ 미만의 WBC 수, 또는 $2000/\mu\text{L}$ 미만의 호중구수, 또는 $1000/\mu\text{L}$ 미만의 림프구수;

[0333] 7. 선별시 9 g/dL (또는 5.56 mmol/L) 미만의 혈액글로빈;

[0334] 8. 간 질환의 증거; AST, ALT, 알칼리 포스페이트 또는 빌리루빈(bilirubin) $> 3x$ 정상 상한;

[0335] 9. 선별전 30일이내 또는 마지막 투여량을 복용한 후 반감기 5 회 이내에 임상 시험용 제품의 임의의 임상 연구에 참여함; 및

[0336] 10. 조사관의 견해로, 피험자를 연구 참여에 용납될 수 없는 위험에 처하게 할 수 있는 임의의 의학적 상태 또는 질병의 병력 또는 존재.

치료 및 관찰 기간

[0338] 환자는 1일 이전 21일을 초과하지 않는 기간 내에 선별된다. 화합물 1 치료 기간은 적어도 84일에서 최대 336일이며, 환자는 투약이 중단된 후 4주(28일) 동안 추적 관찰된다.

[0339] 가능한 한, 연구 약물과 관련되어 있다고 여겨지고 탈퇴시에 진행되는 임의의 부작용은 해결될 때까지 또는 미 해결 사건이 안정적이라는 결정이 내려질 때까지 추적 관찰된다. 환자의 상태는 연구 종료시 조사관에 의해 평가되고, 필요에 따라 적절한 진료 의료 표준이 제공된다.

안전성 평가

[0341] 안전성 평가는 부작용, 신체 검사 이상, 생체 신호 및 임상 실험실 테스트(혈액 화학, 혈액학 및 소변 검사 포함)를 포함한다.

효능 평가

[0343] 효능 평가는 하기를 포함한다:

[0344] 1. 첫 번째 아침 요 PCR(urinary PCR);

[0345] 2. 혈청 크레아티닌에 기초한 신장 질환(MDRD) 식단의 수정에 의한 eGFR;

[0346] 3. 혈장 및 소변 약력학적 마커, 예를 들어, MCP-1, C3a, C5a, 프로페르딘, 및 sC5b-9;

[0347] 4. 추적 관찰 신장 생검 샘플에서 사구체 염증(예를 들어, 크레센트(crescent), 염증 세포 침윤, 모세혈관내 증식) 및 C3 침착물;

약동학적 평가

[0349] 화합물 1의 농도 및 가능한 대사물질은 8일, 15일, 29일, 57일 및 85일에 EDTA 튜브에서 수집된 2 mL 혈액 샘플로부터의 혈장에서 결정된다. 화합물 1 측정을 위한 샘플 수집 전에 화합물 1의 최종 투여 날짜 및 시간이 기록된다. 샘플은 분석을 위해 -70°C 또는 그 미만에서 냉동 보관되고 드라이아이스 상에서 운송된다.

- [0350] 혈장 샘플은 임의의 후속 84-일 주기 동안 매 4주마다 계속해서 수집된다.
- [0351] 약력학적 마커
- [0352] 혈장 샘플은 예를 들어, 보체 단편, 염증성 사이토카인 및 케모킨 수준을 포함하는 약력학적 마커 측정을 위해 1일(투여 전) 및 8일, 15일, 29일, 57일 및 85일에 수집된다. 예를 들어, MCP-1, 보체 단편 및 염증성 케모킨 및 사이토카인 수준을 포함하는, 바이오마커 평가를 위해 소변 샘플이 또한 1일(투여 전) 및 8, 15, 29, 57 및 85일에 수집된다.
- [0353] 혈장 및 소변 샘플은 임의의 후속 84-일 주기 동안 매 4주마다 계속해서 수집된다.
- [0354] 신장 조직학
- [0355] 신장 생검이 과요오드 산-쉬프(PAS) 염색, C3, C5b-9 및 잠재적으로 다른 마커에 대한 면역형광 염색에 의해 분석된다. 전자 현미경 검사 또한 수행될 수 있다.
- [0356] 통계학적 방법
- [0357] 인구 통계 및 기본 특징
- [0358] 모든 환자의 기본 특성 및 인구 통계학적 데이터(나이, 성별, 인종, 민족, 체중, 신장, 체질량 지수, 흡연 상태, 바이러스 검사 결과, C3 GN 질병 기간(신장 생검에 기초한 최초 진단 시점), 신장 이식 내력, eGFR, 단백뇨(PCR), 요 MCP-1: 크레아티닌 비율, 신체 검사 이상, 병력, 이전(스크리닝 6개월 이내) 및 수반되는 의약(C3 GN에 대한 다른 치료 포함)이 연구 등록시에 기록된다.
- [0359] 안전성 분석
- [0360] 1차 안전성 평가변수는 환자의 부작용 발생률이다.
- [0361] 그 밖의 안전성 평가변수는 하기를 포함한다:
1. 모든 안전성 실험실 파라미터의 기준선으로부터의 변화.
 2. 생체 신호의 기준선으로부터의 변화.
- [0364] 모든 임상 안전성 및 내약성 데이터가 목록화된다. 치료-응급 부작용은 시스템 장기 등급(System Organ Class)에 의해 관련성 및 최대 중증도로 표시된다. 심각한 부작용 및 철회를 유발하는 부작용이 목록화된다. 생체 신호 및 생체 신호에서 기준선으로부터의 변화가 연구 방문에 의해 목록화된다. 실험실 데이터(실제 값 및 기준선으로부터 변화)가 연구 방문시 목록화된다. 비정상적인 실험실 값이 표시된다.
- [0365] 효능 분석
- [0366] 1차 효능 평가변수는 eGFR 및 첫번째 아침의 요 PCR의 치료 기간에 대한 기준선으로부터의 변화이다.
- [0367] 다른 효능 평가변수는 하기를 포함한다:
1. 예를 들어, MCP-1, C3a, C5a, 프로페르딘 및 sC5b-9와 같은 혈장 및 요 바이오마커의 기준선으로부터의 변화율;
 2. 사구체 염증(크레센트, 염증 세포 침윤 및 모세혈관내 증식), C3 침착물 및 C5b-9 침착물에서 기준선으로부터 후속 생검으로의 변화.
- [0370] 4주 추적 관찰 기간 동안 효능 파라미터의 변화 및 퍼센트 변화 또한 치료 중단 효과(off-treatment effect)를 결정하기 위해 평가된다.
- [0371] 약동학적 분석
- [0372] 화합물 1 (및 대사물질)의 혈장 농도를 결정하기 위해 8, 15, 29, 57, 및 85일째에 혈장 샘플이 수집된다. 화합물 1의 혈장 농도가 목록화되고, 연구 방문에 의해 플로팅된다.
- [0373] 실시예 2. C3 사구체병증 환자에서의 화합물 1의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 플라시보-대조 2상 연구
- [0374] 연구 계획 프로토콜

[0375] 목적

[0376] 본 연구의 목적은 보체 3 사구체병증 (C3G)이 있는 환자에게서 신장 질환 활성에 대한 화합물 1 치료의 효과를 평가하기 위한 것이다. 이들 환자에서 화합물 1 치료로 신장 질환을 늦추거나 개선시키는 것이 목적이다.

[0377] 목표

[0378] 1차 목표는 치료 전 및 치료 중 신장 생검으로부터 C3G 병리학에서의 조직학적 변화에 기초하여 플라시보와 비교한 화합물 1의 효능을 평가하는 것이다.

[0379] 이 연구의 2차 목표는 다음의 평가를 포함한다:

[0380] 1. 부작용의 발병률, 임상 실험 측정치의 변화 및 생체 신호에 기초한 플라시보와 비교한 화합물 1의 안전성;

[0381] 2. 플라시보와 비교하여 화합물 1에 의한, 추정 사구체 여과율(eGFR), 단백뇨 및 단핵구 화학주성 단백질-1(MCP-1)의 요 배설을 포함하는, 신장 질환의 실험실 파라미터에서의 변화;

[0382] 3. 플라시보와 비교하여 화합물 1에 의한, 쇼트 품-36 버전 2 (SF-36 v2) 또는 EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L)에 기초한 건강 관련 삶의 질의 변화;

[0383] 4. C3 사구체병증이 있는 환자에서 화합물 1의 약동학적 프로파일의 평가.

[0384] 추가로, 대안의 보체 경로 참여에 대한 마커, 예를 들어 C3, C3d, C3c, C3adesArg, C5, C5a, C5b-9, C5adesArg 및 그 밖의 염증 마커의 기준선으로부터의 변화가 혈장/혈청 또는 소변에서 치료 기간 동안에 평가될 수 있다.

[0385] 방법론

[0386] 이것은 C3GN 및 DDD 둘 모두를 포함하는, C3G가 있는 환자의 화합물 1의 효능, 안전성 및 내약성을 테스트하기 위한 2상 연구이다. 적격 환자는 두 가지 인자에 기초하여 계층화된다:

[0387] 1. C3GN 또는 DDD, 및

[0388] 2. 무작위 배정 전에 신장 이식을 받았는지에 대한 여부.

[0389] 이후, 환자들은 1:1 무작위 배정되어 1일 2회 30mg의 화합물 1을 투여받거나, 이중 맹검, 플라시보-대조 방식으로 26주 동안 플라시보를 매칭시킨다. 26주 이중 맹검 기간에 이어 모든 환자가 화합물 1 치료를 받는 26주 기간이 뒤따른다.

[0390] 생검 확인된 C3 사구체병증(즉, IgG, IgM, IgA 및 C1q의 어떠한 조합보다 \geq 2-수준의 C3의 더 큰 염색 정도) 및 백혈구 침윤 및/또는 모세혈관내 증식에 기초한 염증 증거에 근거하여 등록을 위해 환자가 선별된다.

[0391] 선별 기간은 최대 28일이다. 선별 절차는 서면 동의서, 인구 통계, 병력, 약물 복용 내역, 신체 검사 및 생체 신호, 12-리드 ECG, 임신 가능성 있는 여성의 혈청 임신 검사, 혈청 화학(혈청 크레아티닌 포함), 혈액학, 요 검사, 요단백: 크레아티닌 비율(PCR), 바이러스성 및 TB 선별 검사를 포함한다. 환자가 지난 12주 내에 신장 생검을 받지 않았다면, 투여 전에 신장 생검이 이루어져야 한다. 연구 약물 치료를 시작하기 전에, 모든 환자에 대한 기준 프로파일을 만들기 위해 하기 측정을 위한 혈액 샘플이 수집된다.

[0392] 1. C3, C3d, C3c, C3adesArg, 및 C4;

[0393] 2. C3 신염 인자(nephritic factor);

[0394] 3. C5, C5a, C5b-9, C5adesArg;

[0395] 4. 혈청 보체 인자 H 및 인자 B;

[0396] 5. 혈청 파라단백질 검출;

[0397] 6. 보체 인자 H 관련 단백질 5 (CFHR5) 돌연변이.

[0398] 포함 기준을 충족하는 환자는 1일에 연구 약물 치료를 시작한다. 환자는 1일 1회 30mg의 화합물 1 또는 매칭되는 플라시보를 경구 섭취한다. 치료 기간은 52주(364일)이다. 연구 약물은 아침에, 바람직하게는 음식과 함께, 그리고 저녁에 바람직하게는 음식과 함께, 아침 투여 후 대략 12시간 후에 복용한다. 처음 26주 동안 플라시보를 받은 환자는 맹검 교차로 화합물 1이 투여된다. 364일 치료 기간 후, 모든 환자는 연구 약물 치료 없

이 8주(56일) 동안 추적 관찰된다.

[0399] 1일째 이후의 연구 방문시, 안전성, 효능 및 약동학 및 바이오마커 측정을 위해 혈액 및 소변 표본이 수집된다. 임신 가능성이 있는 여성에 대한 혈청 임신 검사는 52주 치료 기간 동안 및 8주 추적 관찰 기간 종료시에 정기적으로 시행된다. 신체 검사 및 생체 신호 평가가 연구 기간 동안 수행된다. EQ-5D-5L 및 SF-36 v2 설문 조사를 통한 건강 관련 삶의 질이 연구 과정 동안 정기적으로 평가된다. 연구 약물이 분배되고, 약물 책임이 시행된다. 수반되는 의약 및 부작용 평가는 모든 연구 방문시에 이루어진다. 다음과 같은 시점에서 추적 관찰 신장 생검이 시행된다:

1. 26주 플라시보-대조 치료 기간 후;

2. 환자가 연구에서 조기 탈퇴되는 경우,

3. 52주 치료 기간 후.

[0403] 투약 시작시 환자가 다른 면역억제 치료를 받는 경우, 수반되는 면역억제 치료의 투여량(들)이 연구 중 증가되지 않을 수 있다. 환자의 상태가 정당화되면 연구 중에 다른 약물에 의한 치료를 줄이거나 중단시킬 수 있다. 환자의 상태가 조사관이 환자의 최선의 이익을 위해 그렇게 한다고 판단할 정도로 악화되지 않는 한, 연구 기간(적극적인 치료 기간 또는 추적 관찰) 동안 새로운 치료는 추가될 수 없다. 이것은 치료 실패로 간주된다.

[0404] 달리 설명되지 않는 (예를 들어, 틸수, 신약) 적어도 50%의 혈청 크레아티닌의 증가(2주 후 반복 측정에 의해 확인됨), 또는 기준선으로부터 $> 3 \text{ g/g}$ 크레아티닌의, 또는 52주 치료 기간 동안 $> 8 \text{ g/g}$ 수준(2주 후 반복 측정에 의해 확인됨)로의 단백뇨 증가에 기초한 신장 기능 악화를 경험한 환자들은 치료 연구 단계에서 나가고, 의사 재량으로 치료받게 된다. 그들은 추적 관찰 및 결과 기록을 위해 연구에는 남는다. 이는 치료 실패로 간주된다.

[0405] 청소년(12-17세)의 등록이 승인된 연구 센터의 경우, 선별시 체중에 근거하여 화합물 1 또는 플라시보 투여가 초기에 제공되고, 투여량은 하기 표에서 보여지는 바와 같이 화합물 1 혈장 수준에 기초하여 조절된다.

[0406] 12-17세의 환자에서만, 혈액 샘플이 투약전 및 1일에 화합물 1 투약 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간 및 6시간에 채혈되고, 혈장 샘플이 이를 환자에서의 화합물 1 및 그 대사물질의 신속한 측정을 위해 중앙 실험실로 전달된다. 투여량 조절은 하기 표에 보여지는 바와 같이 AUC₀₋₆에 기초하여 이루어진다. 이 AUC₀₋₆ 임계값은 AAV에서의 2상 연구 CL002_168로부터의 성인 환자의 평균 초과 또는 미만의 어느 한 표준 편차(174 ng · hr/mL) 및 평균 화합물 1 혈장 노출량(525 ng · hr/mL)에 기초한다.

체중	초기 화합물 1/플라시보 투여량	1 일째 화합물 1 혈장 AUC ₀₋₆ (ng·hr/mL)	화합물 1 투여량 조절
< 40 kg (88 lb)	하루에 2 회 10 mg	≥ 351	없음
		< 351	하루에 2 회 20 mg으로 투여량 증가
40-55 kg (88-121 lb)	하루에 2 회 20 mg	351 to 699	없음
		< 351	하루에 2 회 30 mg으로 투여량 증가
		> 699	하루에 2 회 10 mg으로 투여량 감소
>55 kg (121 lb)	하루에 3 회 30 mg	≤ 699	없음
		> 699	하루에 2 회 20 mg으로 투여량 감소

[0407]

[0408] 환자는 선별 동안 및 1일(기준선) 및 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 32, 38, 44, 52 및 60주에 연구 센터를 방문한다.

[0409] 화합물 1 또는 플라시보를 사용한 이중 맹검 치료 기간: 26주.

[0410] 이중 맹검 치료 기간 후 화합물 1을 사용한 치료 기간: 26주.

- [0411] 연구 약을 사용한 치료 종료 후 추적 관찰 기간: 8주.
- [0412] 모든 60주 방문 절차가 완료되면 환자는 연구에서 방출된다. 환자의 상태는 임상 시험(60주)의 종료시 조사관이 평가하며, 필요에 따라 모든 환자에게 적절한 의료 진료 표준을 제공한다.
- [0413] **환자수**
- [0414] C3 사구체병증이 있는 대략 44명의 남녀 환자가 이 연구에 등록된다. 26주 방문 전에 중퇴한 환자는 대체될 수 있다.
- [0415] 주요 포함 기준
- [0416] 1. 선별 전 또는 선별 동안 12주 이내에 이루어진 신장 생검에서 관찰된, IgG, IgM, IgA 및 C1q의 어떠한 조합 보다 \geq 2-수준의 C3의 더 큰 염색 정도를 갖고, 백혈구 침윤 및/또는 모세혈관내 증식에 기초한 염증 증거가 있는 DDD 또는 C3G 중 어느 하나인 생검 확인된 C3 사구체병증; 신장 이식을 한 환자는 이 연구에 자격이 있음;
- [0417] 2. 중앙 실험실의 기준 범위의 상한을 초과하는 혈장 C5b-9;
- [0418] 3. 적어도 18세의 남성 또는 여성 환자; 승인된 경우, 청소년(12-17세)이 등록될 수 있음; 임신 가능성이 있는 여성 환자는 연구 동안 및 연구 완료 후 적어도 3개월 동안 적절한 피임법을 사용할 경우 이 연구에 참여할 수 있고; 임신 가능성이 있는 파트너가 있는 남성 환자는 무작위 배정 전 적어도 6개월에 정관 수술을 받았거나, 연구 동안 및 연구 완료 후 적어도 3개월 동안 적절한 피임법을 사용할 경우 이 연구에 참여할 수 있으며; 적절한 피임법은 1년에 1% 미만의 실패율(조합된 에스트로겐과 프로게스테론[경구, 질내 또는 경피], 또는 프로게스테론 단독 호르몬 피임[경구, 주사가능 또는 이식가능], 자궁내 장치, 자궁내 호르몬 방출 시스템, 양측 난관 폐색, 정관 수술된 파트너, 또는 성적 금욕)을 야기하는 것으로 정의됨;
- [0419] 4. 서면 동의서를 작성하고, 연구 프로토콜의 요구 사항을 준수할 의사가 있음; 서면 동의서는 12-17세 연령 환자의 지역 법률 또는 규정에 따라 법정 대리인으로부터 받아야 함; 및
- [0420] 5. 의료 기록, 신체 검사 및 임상 실험실 평가에 기초하여, 조사관에 의해 달리 연구에 적합하다고 판단함. 정상 범위(예외 기준에 명시된 것 이외의 것)를 벗어나 있는 임상 실험실 값 및/또는 조사관에 의해 임상적으로 중요하지 않다고 판단되는 그 밖의 비정상적인 임상 결과를 갖는 환자는 연구에 참여할 수 있음.
- [0421] 주요 예외 기준
- [0422] 1. 임신 또는 수유중;
- [0423] 2. 단백뇨 $> 8 \text{ g}/\text{일}$ (또는 $>8 \text{ g/g}$ 크레아티닌);
- [0424] 3. 신장 조직학에서 50% 초과의 간질 섬유증;
- [0425] 4. 투약적 26주 이내에 에콜리주맙 사용;
- [0426] 5. 이차 C3 질환, 예를 들어 감염 관련 질환 또는 또 다른 전신성 또는 자가 면역 질환과 관련됨;
- [0427] 6. 현재 투석 중이거나 7일 이내에 투석해야 할 가능성이 있음;
- [0428] 7. 피부의 절제된 기저 세포암 또는 편평상피암, 또는 완전히 절제되거나 절개되었고 국소 재발 또는 전이의 증거가 없는, 원위 자궁 경부암 또는 유방암과 같은 원위 암종을 제외한, 선별 전 5년 이내에 임의의 형태의 암의 병력 또는 존재;
- [0429] 8. 양성 HBV, HCV, 또는 HIV 바이러스 선별 시험;
- [0430] 9. 선별시 또는 선별 전 6주 내에 인터페론 γ 방출 분석(IGRA), 투베르콜린 정제 단백질 유도체 (PPD) 피부 검사, 또는 흉부 방사선 검사에 기초한 결핵의 증거;
- [0431] 10. 투약 시작 전의 $3500/\mu\text{L}$ 미만의 WBC 수, 또는 $1500/\mu\text{L}$ 미만의 호중구수, 또는 $800/\mu\text{L}$ 미만의 림프구수;
- [0432] 11. 투약 시작 전의 간 질환 증거; AST, ALT, 알칼리 포스페이트 또는 빌리루빈(bilirubin) $> 3x$ 정상 상한;
- [0433] 12. 화합물 1 또는 비활성 성분에 대해 알려져 있는 과민증;
- [0434] 13. 선별전 30일이내 또는 마지막 투여량을 복용한 후 반감기 5 회 이내에 임상 시험용 제품의 임의 임상 연구에 참여함; 및

[0435] 14. 조사관의 견해로, 피험자를 연구 참여에 용납될 수 없는 위험에 처하게 할 수 있는 임의의 의학적 상태 또는 질병의 병력 또는 존재.

치료 및 관찰 기간

[0437] 환자는 1일 이전 28일을 초과하지 않는 기간 내에 선별된다. 치료 기간은 52주(364일)이고, 모든 환자는 투약 기간 후 8주(56일) 동안 추적 관찰된다.

[0438] 가능한 한, 연구 약물과 관련되어 있는 여겨지고 퇴원시에 진행되는 임의의 부작용은 해결될 때까지 또는 미해결 사건이 안정적이라는 결정이 내려질 때까지 추적 관찰된다. 환자의 상태는 임상 시험 종료시 조사관에 의해 평가되고, 필요에 따라 모든 환자에게 적절한 진료 의료 표준이 제공된다.

안전성 평가

[0440] 안전성 평가는 부작용, 신체 검사 이상, 생체 신호 및 임상 실험실 테스트(혈액 화학, 혈액학 및 소변 검사 포함)를 포함한다.

효능 평가

[0442] 효능 평가는 다음을 포함한다:

[0443] 1. 질병 활성 및 만성에 대한 C3G 조직학적 지수(CHI)를 결정하기 위한 신장 조직학;

[0444] 2. 혈청 크레아티닌으로부터의 신장 질환(MDRD) 식에서의 식이 수정에 의해 산출된 eGFR;

[0445] 3. 첫번째 아침 요 PCR;

[0446] 4. 첫번째 아침 요 MCP-1:크레아티닌 비율;

[0447] 5. EQ-5D-5L 및 SF-36 v2.

약동학적 평가

[0449] 화합물 1 및 대사물질의 농도를 시간 및 사건 표에 따라 혈장에서 결정한다.

약력학적 마커

[0451] 혈장/혈청 샘플을 예를 들어, 보체 단편, 및 염증성 사이토카인 및 케모킨 수준을 포함하는 약력학적 마커 측정을 위한 시간 및 사건 표에 따라 수집한다. 소변 샘플은 또한 예를 들어, 보체 단편, sCD163, 및 염증성 케모킨 및 사이토카인 수준을 포함하는 바이오마커 평가를 위한 시간 및 사건 표에 따라 수집한다.

신장 조직학

[0453] 자격 평가를 위해 C3 및 면역글로불린에 대한 면역형광 염색으로 신장 생검 샘플을 평가한다. 환자는, 선별 전 또는 선별 동안 12주 이내에 이루어진 신장 생검에서 관찰된, IgG, IgM, IgA 및 C1q의 어떠한 조합보다 ≥ 2 -수준의 C3의 더 큰 염색 정도를 갖고, 백혈구 침윤 및/또는 모세혈관내 증식에 기초한 염증 증거가 있는 DDD 또는 C3G 중 어느 하나인 생검 확인된 C3 사구체병증이 있어야 한다.

[0454] 모든 신장 생검은 또한 혜마톡실린-에오신(H&E) 염색, 과요오드산-쉬프 (PAS) 염색, 트리크롬, 및 Jones 메텐아민 실버 염색에 기초하여 분석된다. 이 신장 조직 생검은 슬라이드 또는 고해상도 전자 이미지 중 하나로부터 치료 과제를 알지 못하는 센터 판독자(central reader)에 의해 평가된다.

[0455] 센터 판독자가 질병 활성 및 만성의 정도를 결정한다.

통계학적 방법

인구 통계 및 기본 특징

[0458] 연구 등록시에 모든 환자의 기본 특성 및 인구 통계학적 데이터(나이, 성별, 인종, 민족, 체중, 신장, 체질량 지수, 흡연 상태, 바이러스 검사 결과, C3 사구체병증 질병 기간(신장 생검에 기초한 최초 진단 시점), eGFR, 단백뇨 (PCR), 보체 마커 수준, 요 MCP-1:크레아티닌 비율, 신체 검사 이상, 병력, 이전(선별 6개월 이내) 및 수반되는 의약(C3 사구체병증에 대한 다른 치료 포함)가 연구 센터 및 환자 번호에 기록되고, 또한 요약된다.

효능 분석[0459]

일차 효능 평가변수는 질병 활성에 대한 C3G 조직학적 지수(CHI)의 기준선에서 26주까지의 변화율이다. 화합물 1과 플라시보군은 치료군 및 무작위화 계층 (C3GN 또는 DDD, 및 신장 이식 여부)과 인자로서, 그리고 공변량으로서 기준선을 ANCOVA에 의해 비교한다. 화합물 1과 플라시보 대조군의 차이에 대해 예상치 및 상응하는 95% 신뢰 구간이 추정된다.

[0460]

연구의 두번째 26주 동안 플라시보군에 화합물 1이 투여되기 때문에, 플라시보 대조군의 CHI에서 26주에서 52주 까지의 변화가 이 군의 기준선에서 26주까지의 변화와 비교된다. 이 분석은 페어드 t-테스트(paired t-test)에 의해 수행된다. 두번째 26주(화합물 1 치료)와 두번째 26주(플라시보 치료) 간의 차이에 대해 예상치 및 상응하는 95% 신뢰 구간이 추정된다.

[0461]

CHI에서 기준선에서 52주까지의 변화가 또한 일차 효능 평가변수에 대해 기술된 것과 유사한 방법론을 사용하는 플라시보 대조군에서 기준선으로부터 26주로의 변화와 비교된다.

[0462]

그 밖의 효능 평가변수는 다음을 포함한다:

[0463]

1. 플라시보 대조 26주 치료 기간에 대한 질병 만성에 대한 CHI의 기준선으로부터의 변화율;

[0464]

2. 플라시보 대조 26주 치료 기간에 대한 eGFR의 기준선으로부터의 변화 및 변화율;

[0465]

3. 플라시보 대조 26주 치료 기간에 대한 요 PCR의 기준선으로부터의 변화율;

[0466]

4. 플라시보 대조 26주 치료 기간에 대한 요 MCP-1:크레아티닌 비율의 기준선으로부터의 변화율;

[0467]

5. 플라시보 대조 26주 치료 기간에 대한 EQ-5D-5L 및 SF-36 v2 (도메인 및 성분 스코어)의 기준선으로부터의 변화;

[0468]

eGFR, 요 PCR, 요 MCP-1:크레아티닌 비율, EQ-5D-5L 및 SF-36 v2를 포함하는, 지속적인 변수는 인자로서 치료군, 방문, 방문 치료 상호작용(treatment-by-visit interaction) 및 무작위화 계층(C3GN 또는 DDD, 및 신장 이식 여부)으로의 반복 척도에 대한 혼합 효과 모델(MMRM) 및 공변량으로서 기준선을 사용하여 분석된다. 환자는 방문에 대해 반복 측정 단위로 간주된다. 예상치 및 상응하는 95% 신뢰 구간은 모델의 간단한 대조를 사용하여 26주에 걸쳐 화합물 1 군과 대조군 간의 차이를 추정한다. 일차 평가변수와 유사하게, 두번째 26주가 플라시보 군에 대한 처음 26주와 비교된다.

[0469]

8주 추적 관찰 기간 동안의 효능 파라미터의 변화 및 변화율이 또한 치료 중단 효과를 결정하기 위해 평가된다.

[0470]

대안의 보체 경로 활성화 마커의 기준선 변화가 보고된다.

[0471]

각각의 유효성 평가변수에 대한 요약 통계가 계산된다. 연속 변수의 경우, 수, 평균, 중앙값, 범위, 표준 편차, 표준 오차 및 95 % 신뢰 구간이 계산된다. 기하 평균이 요 PCR 및 MCP-1:크레아틴, 및 정상적으로 분포하지 않은 다른 측정에 대해 계산된다.

[0472]안전성 분석[0473]

안전성 평가변수는 다음을 포함한다:

[0474]

1. 치료-응급 심각한 부작용, 부작용 및 부작용으로 인한 탈퇴의 환자 발생률;

[0475]

2. 모든 안전성 실험실 파라미터의 기준선으로부터의 변화 및 기준선으로부터의 변동.

[0476]

3. 생체 신호의 기준선으로부터의 변화.

[0477]

무작위 배정되고 연구 의약을 적어도 1회 투여받은 모든 환자는 안전성 모집단에 포함된다.

[0478]

모든 임상 안전성 및 내약성 데이터는 치료군 및 환자별로 나열될 것이며, 치료군별로 요약된다.

[0479]

보고된 모든 부작용은 MedDRA를 사용하여 코딩되며 시스템 기관 등급, 선호 용어 및 축어적 용어로 나열된다.

[0480]

치료-응급 부작용은 시스템 장기 등급에 의한 치료군, 연관성, 및 최대 중증도에 의해 나열되거나 요약된다.

[0481]

치료-응급 심각한 부작용 및 탈퇴를 유도하는 부작용은 치료군 별로 요약된다. 시스템 장기 등급에 의한 치료군, 연관성, 및 최대 중증도에 의해 나열되거나 요약된다.

- [0483] 개인별 생체 신호 및 생체 신호의 기준선으로부터의 변화가 치료군, 환자, 및 연구 방문에 의해 나열되고, 치료군별로 요약된다.

[0484] 실험실 데이터(실제 값 및 기준선으로부터 변화)가 치료군, 환자, 및 연구 방문 별로 목록화된다. 비정상적인 실험실 값은 표시된다. 실험실 데이터는 또한 치료군 및 연구 방문 별로 요약된다. 연구 방문 별로 실험실 파라미터의 변동에 대해 변동 표가 만들어진다.

[0485] 약동학적 및 약력학적 마커 분석

[0486] 화합물 1 (및 대사 물질)의 PK 프로파일을 결정하기 위해 연구 과정 동안 혈장 샘플이 수집된다. 화합물 1(및 대사 물질)의 개별 혈장 농도를 목록화하고, 플로팅하고, 설명 및 그래프로 요약한다. 연구 의약의 가장 최근 투여의 투여 시간과 관련하여 샘플 수집 시간에서의 혈정 화합물 1 농도에 기초하여 PK 파라미터를 계산한다. 유의한 대사 물질의 PK 파라미터를 또한 계산할 수 있다.

[0487] 혈장 및 요 PD 마커가 요약되고, 효능 파라미터와 유사한 방법을 사용하여 분석될 수 있다. 가능하다면 12-17세의 환자에서 다음과 같은 파라미터가 결정된다:

[0488] C_{max} 최대 혈장 농도

[0489] t_{max} 최대 혈장 농도의 시간

[0490] AUC_{0-6} 시간 0에서 1일째 6시간까지의 혈정 농도-시간 곡선 하의 면적

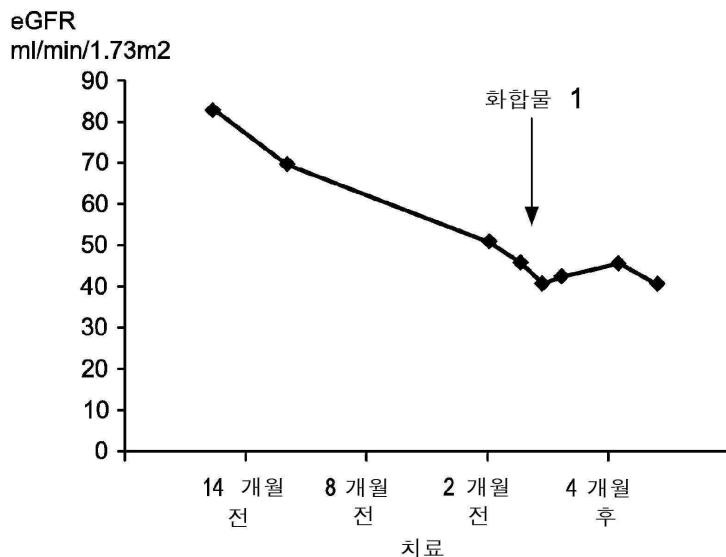
[0491] C_{min} 1일 후 방문에서 최저 수준의 혈장 농도

[0492] eGFR에 기초한 신장 기능과 PK 파라미터 간의 관계가 평가된다. 이 차료는 또한 화합물 1 치료의 PK/PD 관계를 평가하는 데 사용될 수 있다. 이를 위해, 요 PCR, eGFR, 요 MCP-1:크레아티닌 비율 및 다른 바이오마커의 기준선으로부터의 변화 및/또는 변화율이 PD 마커로서 사용될 수 있다.

도면

도면1

도 1은 화합물 1로의 치료 전 및 후 환자의 추정 사구체 여과율 (eGFR)을 나타낸다.



도면2

도 2는 화합물 1로 처리한 후 조직병리학적 개선을 나타낸다.

