201726134

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201726134 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：106100938 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 01 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/445 (2006.01)* *A61K31/454 (2006.01)*
A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2016/01/14 美國 62/278,788
2016/01/19 美國 62/280,346
2016/06/08 美國 62/347,450
2016/09/21 美國 62/397,527

(71)申請人：卡默森屈有限公司 (美國) CHEMOCENTRYX, INC. (US)
美國

(72)發明人：貝克 佩脫拉斯 BEKKER, PETRUS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：2 共 87 頁

(54)名稱

C3 腎絲球病變之治療方法

METHOD OF TREATING C3 GLOMERULOPATHY

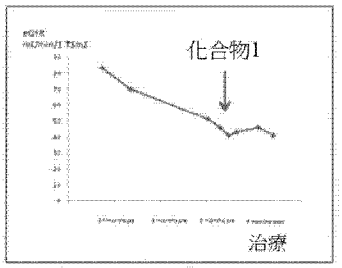
(57)摘要

本發明提供治療罹患或易罹患 C3 腎絲球病變之人的方法，其包括對該人投與有效量之 C5aR 拮抗劑。

Methods of treating a human suffering from or susceptible to C3 glomerulopathy comprising administering to the human an effective amount of a C5aR antagonist are provided.

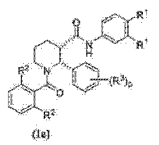
指定代表圖：

表示在用化合物1治療之前及之後的患者的評估之腎絲球過濾率(eGFR)。



【圖1】

特徵化學式：



201726134 A
專利案號：106100938
201726134
申請日:106/01/12
IPC分類：A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

C3腎絲球病變之治療方法

【英文發明名稱】

METHOD OF TREATING C3 GLOMERULOPATHY

【中文】

本發明提供治療罹患或易罹患C3腎絲球病變之人的方法，其包括對該人投與有效量之C5aR拮抗劑。

【英文】

Methods of treating a human suffering from or susceptible to C3 glomerulopathy comprising administering to the human an effective amount of a C5aR antagonist are provided.

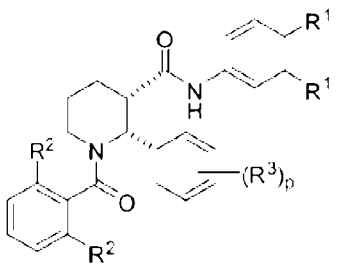
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(Ic)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

C3腎絲球病變之治療方法

【英文發明名稱】

METHOD OF TREATING C3 GLOMERULOPATHY

【技術領域】

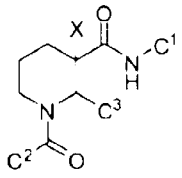
【先前技術】

C3腎絲球病變(C3G)是一種罕見的腎臟疾病(C3G的盛行率估計在每1,000,000人中有2-3人)。C3G的特徵在於稱為C3(人體補體系統的組分)的蛋白質沉積於腎臟的過濾單元(腎絲球)中，表明補體侵犯而引起腎臟損傷。C3腎絲球病變係藉由基於腎絲球中之C3沉積發生替代性補體活化的證據而表徵。該疾病有兩種形式：密度沉積病(dense deposit disease)(DDD，以前稱為II型膜性增生性腎絲球腎炎[MPGN])及C3腎絲球腎炎(C3GN，以前稱為特發性MPGN)。已描述此等患者中存在導致缺陷性補體調節的遺傳病變，包括補體因子H (CFH)的突變。罹患C3腎絲球病變的患者通常具有高蛋白尿及進行性腎功能退化。尚無已核准可用於罹患C3腎絲球病變(包括C3GN)的患者之治療法。在沒有治療方法的情況下，C3G必定會導致腎衰竭，而腎移植通常是唯一的選項。即使在移植之後，新的腎臟通常將因疾病之復發而不發揮作用。

【發明內容】

本發明係關於一種治療罹患或易罹患C3腎絲球病變人之方法，其包括對人投與有效量之C5aR拮抗劑。

在一個實施例中，該C5aR拮抗劑為具有式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(I)；

其中

C^1為視情況經1至3個R^1取代基取代之苯基；

C^2為視情況經1至3個R^2取代基取代之苯基；

C^3係選自由C_{3-8}環烷基及苯基組成之群，且各C^3係視情況經1-3個R^3取代基取代；

各R^1獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^c$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^bC(O)R^a$、$-NR^bC(O)_2R^c$、$-NR^aC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-OR^a$及$-S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

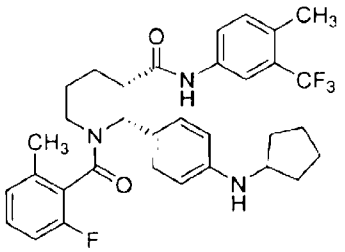
各R^2獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^f$、$-CO_2R^d$、$-CONR^dR^e$、$-C(O)R^d$、$-OC(O)NR^dR^e$、$-NR^eC(O)R^d$、$-NR^eC(O)_2R^f$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dR^e$、$-OR^d$及$-S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e

獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-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及-$NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j中的脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

X為氫或CH_3。

在一些實施例中，該C5aR拮抗劑為具有下式之化合物：



。

【圖式簡單說明】

圖1表示在以化合物1治療之前及之後的患者的估計腎絲球過濾率(eGFR)。

圖2表示在以化合物1治療之後的組織病理之改善。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案為依35 U.S.C. § 119(e)主張2016年1月14日申請之美國臨時申請案第62/278,788號；2016年1月19日申請之美國臨時申請案第62/280,346號；2016年6月8日申請之美國臨時申請案第62/347,450號；及2016年9月21日申請之美國臨時申請案第62/397,527號之優先權的申請案，各案針對所有目的以全文引用的方式併入本文中。

縮寫及定義

除非另外說明，否則術語「烷基」(本身或作為另一取代基之部分)意指具有指定碳原子數(即，C_{1-8}意指1至8個碳)之直鏈或分支鏈烴基。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及類似者。術語「烯基」係指具有一或多個雙鍵之不飽和烷基。類似地，術語「炔基」係指具有一或多個三鍵之不飽和烷基。該等不飽和烷基之實例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-及3-丙炔基、3-丁炔基及高碳數同系物及異構體。術語「環烷基」係指具有指定環原子數(例如，C_{3-6}環烷基)且完全飽和或具有不超過一個介於環定點之間的雙鍵之烴環。「環烷基」亦意指二環及多環烴環，諸如，例如二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷等。術語「雜環烷基」係指含有1

至5個選自N、O及S的雜原子之環烷基，其中該氮及硫原子係視情況經氧化，及該(等)氮原子係視情況經四級銨化。雜環烷基可為單環、二環或多環環系統。雜環烷基之非限制性實例包括吡咯啶、咪唑啶、吡唑啶、丁內醯胺、戊內醯胺、咪唑啶酮、乙內醯脲、二氧戊環、鄰苯二甲醯亞胺、哌啶、1,4-二噁烷、嗎啉、硫代嗎啉、硫代嗎啉-S-氧化物、硫代嗎啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、硫代吡喃、吡喃酮、四氫呋喃、四氫噻吩、喹寧環(quinuclidine)及類似者。雜環烷基可經由環碳或雜原子連接至分子之剩餘部分。

術語「伸烷基」(本身或作為另一取代基之部分)意指衍生自烷基之二價基團，例如-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-。通常，烷基(或伸烷基)將具有1至24個碳原子，且本發明中以彼等具有10個或更少個碳原子之基團為較佳。「低碳數烷基」或「低碳數伸烷基」為一般具有四個或更少個碳原子之較短鏈烷基或伸烷基。類似地，「伸烯基」及「伸炔基」係指「伸烷基」之分別具有雙鍵或三鍵之不飽和形式。

除非另外說明，否則術語「雜烷基」(本身或與另一術語組合)意指由規定數目之碳原子及1至3個選自由O、N、Si及S組成之群的雜原子組成之穩定直鏈或分支鏈、或環狀烴基、或其組合，且其中該氮原子及硫原子可視情況經氧化及該氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子O、N及S可在雜烷基的任何內部位置之處。雜原子Si可在雜烷基的任何位置之處，包括烷基連接至分子之剩餘部分的位置。實例包括-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及-CH=CH-N(CH_3)-CH_3。至多兩個雜原子

可係連續，諸如，例如$-CH_2-NH-OCH_3$及$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。類似地，除非另外說明，否則術語「雜烯基」及「雜炔基」(本身或與另一原子組合)分別意指含有規定數目之碳且具有1至3個選自由O、N、Si及S組成之群的雜原子之烯基或炔基，且其中該氮原子及硫原子可視情況經氧化及該氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子O、N及S可在雜烷基的任何內部位置之處。

術語「伸雜烷基」(本身或作為另一取代基之部分)意指衍生自雜烷基之二價基團(飽和或不飽和或多不飽和)，例如$-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$及$-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$、$-O-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-$及$-S-CH_2-C\equiv C-$。對於伸雜烷基而言，雜原子亦可佔據鏈末端中之任一端或兩端(例如，伸烷基氧基、伸烷基二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基及類似者)。

術語「烷氧基」、「烷胺基」及「烷硫基」(或硫烷氧基)係以其習知意義使用，且係指彼等分別經由氧原子、胺基或硫原子連接至分子之剩餘部分的烷基。此外，對於二烷胺基而言，該等烷基部分可相同或不同且亦可組合以與各者連接之氮原子形成3-7員環。因此，表示為$-NR^aR^b$之基團意圖包括哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、吖丁啶基及類似者。

除非另外說明，否則術語「鹵」或「鹵素」(本身或作為另一取代基之部分)意指氟、氯、溴或碘原子。此外，術語諸如「鹵烷基」意圖包括單鹵烷基及多鹵烷基。例如，術語「C_{1-4}鹵烷基」意圖包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及類似者。

除非另外說明，否則術語「芳基」意指可為單一環或稠合在一起或共價連接的多個環(至多三個環)之多不飽和(通常係芳族性)烴基。術語「雜芳基」係指含有1至5個選自N、O及S的雜原子之芳基(或環)，其中氮原子及

硫原子係視情況經氧化，及該(等)氮原子係視情況經四級銨化。雜芳基可經由雜原子連接至分子之剩餘部分。芳基之非限制性實例包括苯基、萘基及聯苯基，而雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、嗒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、啐啉基、呔嗪基、苯并三嗪基、噌吟基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲嗪基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、異噻唑基、吡唑基、吲唑基、喋啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及類似者。以上所提到芳基及雜芳基環系統中各者之取代基係選自下文所述的可接受之取代基之群。

為簡潔起見，術語「芳基」當與其他術語(例如，芳氧基、芳硫基、芳烷基)組合使用時包括如上文所定義之芳基及雜芳基環二者。因此，術語「芳烷基」意圖包括彼等其中芳基連接至烷基的基團(例如，苄基、苯乙基、吡啶基甲基及類似者)。

在一些實施例中，以上術語(例如，「烷基」、「芳基」及「雜芳基」)將包括指定基團之經取代及未取代形式。每種基團的較佳取代基提供於下文中。為簡潔起見，術語芳基及雜芳基將係指如下文所提供之經取代或未取代形式，而術語「烷基」及相關脂族基團意指未取代形式，除非指明為經取代。

烷基(包括彼等通常稱為伸烷基、烯基、炔基及環烷基之基團)之取代基可為選自以下之各種基團：-鹵素、-OR’、-NR’R”、-SR’、-SiR’R”R”’、-OC(O)R’、-C(O)R’、-CO_2R’、-CONR’R”、-OC(O)NR’R”、-NR”C(O)R’、

-NR’-C(O)NR”R”’、-NR”C(O)$_2$R’、-NH-C(NH$_2$)=NH、-NR’C(NH$_2$)=NH、-NH-C(NH$_2$)=NR’、-S(O)R’、-S(O)$_2$R’、-S(O)$_2$NR’R”、-NR’S(O)$_2$R”、-CN及-NO$_2$，其數量在從0至(2 m’+1)範圍，其中m’為該基團中碳原子的總數。R’、R”及R”’各獨立地係指氫、未取代之C$_{1-8}$烷基、未取代之雜烷基、未取代之芳基、經1-3個鹵素取代之芳基、未取代之C$_{1-8}$烷基、C$_{1-8}$烷氧基或C$_{1-8}$硫烷氧基、或未取代之芳基-C$_{1-4}$烷基。當R’及R”連接至同一氮原子時，其等可與該氮原子組合形成3-、4-、5-、6-或7-員環。例如，-NR’R”意圖包括1-吡咯啶基及4-嗎啉基。術語「醯基」(如本身或作為另一基團之部分所使用)係指其中離連接該基團的點最近之碳上的兩個取代基經取代基=O置換的烷基(例如，-C(O)CH$_3$、-C(O)CH$_2$CH$_2$OR’及類似者)。

類似地，芳基及雜芳基之取代基可改變且一般選自下列：-鹵素、-OR’、-OC(O)R’、-NR’R”、-SR’、-R’、-CN、-NO$_2$、-CO$_2$R’、-CONR’R”、-C(O)R’、-OC(O)NR’R”、-NR”C(O)R’、-NR”C(O)$_2$R’、-NR’-C(O)NR”R”’、-NH-C(NH$_2$)=NH、-NR’C(NH$_2$)=NH、-NH-C(NH$_2$)=NR’、-S(O)R’、-S(O)$_2$R’、-S(O)$_2$NR’R”、-NR’S(O)$_2$R”、-N$_3$、全氟(C$_1$-C$_4$)烷氧基及全氟(C$_1$-C$_4$)烷基，其數量在從0至芳族環系統上總開放價數範圍；且此處R’、R”及R”’獨立地選自氫、C$_{1-8}$烷基、C$_{3-6}$環烷基、C$_{2-8}$烯基、C$_{2-8}$炔基、未取代芳基及雜芳基、(未取代芳基)-C$_{1-4}$烷基及未取代芳氧基-C$_{1-4}$烷基。其他適合的取代基包括上述的經1至4個碳原子之伸烷基鏈連接至環原子之芳基取代基各者。

芳基或雜芳基環之相鄰原子上的兩個取代基可視情況經式-T-C(O)-(CH$_2$)$_q$-U-之取代基置換，其中T及U獨立地為-NH-、-O-、-CH$_2$-或單鍵，及q為0至2之整數。

或者，芳基或雜芳基環之相鄰原子上的兩個取代基可視情況經式-A-$(CH_2)_r$-B-之取代基置換，其中A及B獨立地為-CH_2-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$NR'-或單鍵，及r為1至3之整數。由此形成的新環中的一個單鍵可視需要經雙鍵置換。或者，芳基或雜芳基環之相鄰原子上的兩個取代基可視情況經式-$(CH_2)_s$-X-$(CH_2)_t$-之取代基置換，此處s及t獨立地為0至3之整數，及X為-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-$S(O)_2$NR'-。-NR'-及-$S(O)_2$NR'-中之取代基R'係選自氫或未取代之C_{1-6}烷基。

如本文中所使用，術語「雜原子」意圖包括氧(O)、氮(N)、硫(S)及矽(Si)。

術語「離子液體」係指主要包含離子之任何液體。較佳地，在本發明中，「離子液體」係指其熔點相對低(例如，低於250℃)之鹽。離子液體之實例包括(但不限於)四氟硼酸1-丁基-3-甲基咪唑鎓、四氟硼酸1-己基-3-甲基咪唑鎓、四氟硼酸1-辛基-3-甲基咪唑鎓、四氟硼酸1-壬基-3-甲基咪唑鎓、四氟硼酸1-癸基-3-甲基咪唑鎓、六氟磷酸1-己基-3-甲基咪唑鎓及溴化1-己基-3-甲基咪唑鎓及類似者。

如本文中所使用，術語「治療」涵蓋改善疾病之治療及症狀性治療兩種，其中任一者可係預防性(即，在症狀發作之前，以便防止、延遲或降低症狀之嚴重度)或治療性(即，在症狀發作之後，以便降低症狀之嚴重度及/或持續時間)。本文中所提供之治療方法一般而言包括對患者投與有效量之一或多種本文所提供之化合物。適合的患者包括彼等罹患或易罹患{即，預防性治療)本文所確定病症或疾病的患者。適於如本文中所述治療之典型患者包括哺乳動物，特別為靈長類動物，尤其為人。其他適合的患者包括家養伴侶動物，諸如狗、貓、馬及類似者，或畜養動物，諸如牛、豬、羊及

類似者。

術語「醫藥上可接受之鹽」意圖包括活性化合物之與相對非毒性酸或鹼(視存於本文中所述化合物上之特定取代基而定)製得之鹽。當本發明之化合物包含相當酸性官能時，可藉由使此等化合物之中性形式與足量的所需鹼以無溶劑方式或在適宜的惰性溶劑中接觸來獲得鹼加成鹽。衍生自醫藥上可接受之無機鹼的鹽之實例包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、三價鐵鹽、二價鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、三價錳鹽、二價錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及類似物。衍生自醫藥上可接受之有機鹼之鹽包括一級、二級及三級胺(包括經取代之胺、環胺、天然生成胺及類似物，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、葡萄胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及類似物)之鹽。當本發明之化合物包含相當鹼性官能時，可藉由使此等化合物之中性形式與足量的所需酸以無溶劑方式或在適宜的惰性溶劑中接觸來獲得酸加成鹽。醫藥上可接受之酸加成鹽之實例包括彼等衍生自無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及類似者)之鹽及衍生自相對非毒性有機酸(例如乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富馬酸、杏仁酸、苯二甲酸、苯磺酸、對-甲苯基磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及類似者)之鹽。亦包括胺基酸(諸如精胺酸及類似者)之鹽及有機酸(諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及類似者)之鹽(參見，例如Berge, S.M.等人，「Pharmaceutical Salts」，Journal of Pharmaceutical Science，1977，66，

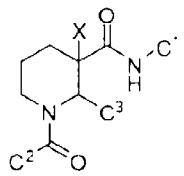
1-19)。本發明之某些特定化合物同時包含鹼性及酸性官能，使得該等化合物可轉化為鹼或酸加成鹽。

該等化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知的方式單離母體化合物來再生。化合物之母體形式在某些物理性質(諸如在極性溶劑中之溶解度)上與各種鹽不同，但在別的方面該等鹽就本發明之目的而言等效於化合物之母體形式。

述於以下實施例中之化合物可依述於WO 2010/075257、WO 2011/163640及WO 2016/053890中之方法來獲得。

實施例

本發明係關於一種治療罹患或易罹患補體3腎絲球病變人之方法，其包括對人投與有效量之具有式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(I)　　；

其中

C^1為視情況經1至3個R^1取代基取代之苯基；

C^2為視情況經1至3個R^2取代基取代之苯基；

C^3係選自由C_{3-8}環烷基及苯基組成之群，且各C^3係視情況經1-3個R^3取代基取代；

各R^1獨立地選自由鹵素、-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及-$S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2

個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

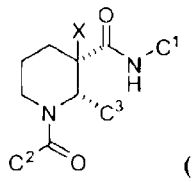
各R^2獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^f$、$-CO_2R^d$、$-CONR^dR^e$、$-C(O)R^d$、$-OC(O)NR^dR^e$、$-NR^eC(O)R^d$、$-NR^eC(O)_2R^f$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dR^e$、$-OR^d$及$-S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^i$、$-CO_2R^g$、$-CONR^gR^h$、$-C(O)R^g$、$-OC(O)NR^gR^h$、$-NR^hC(O)R^g$、$-NR^hC(O)_2R^i$、$-NR^gC(O)NR^gR^h$、$-NR^gR^h$、$-OR^g$、$-S(O)_2NR^gR^h$、$-X^4-R^j$、$-X^4-NR^gR^h$、$-X^4-CONR^gR^h$、$-X^4-NR^hC(O)R^g$、$-NHR^j$及$-NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j中的脂族及環狀部分視情況進一步經一

至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

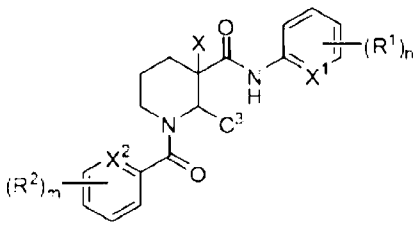
X為氫或CH_3。

在一些實施例中，該化合物具有式(Ia)：



(Ia) 。

在一些實施例中，該化合物具有式(Ib)：



(Ib)

其中

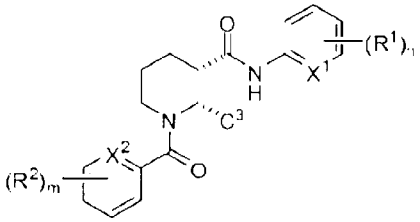
X^1係選自由CH及CR^1組成之群；

下標n為0至2之整數；

X^2係選自由CH及CR^2組成之群；及

下標m為0至2之整數。

在一些實施例中，該化合物具有式(Ic)：



(Ic)

其中

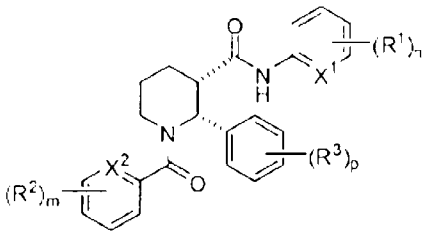
X^1係選自由CH及CR^1組成之群；

下標n為0至2之整數；

X^2係選自由CH及CR^2組成之群；及

下標m為0至2之整數。

在一些實施例中，該化合物具有式(Id)：



(Id)

其中

下標p為0至3之整數；

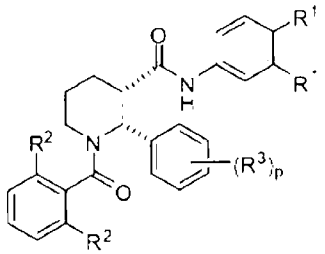
X^1係選自由CH及CR^1組成之群；

下標n為0至2之整數；

X^2係選自由CH及CR^2組成之群；及

下標m為0至2之整數。

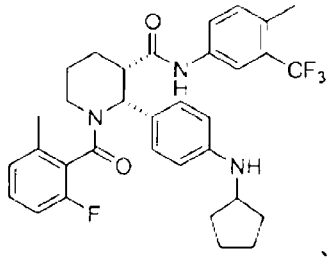
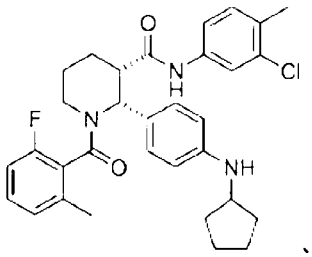
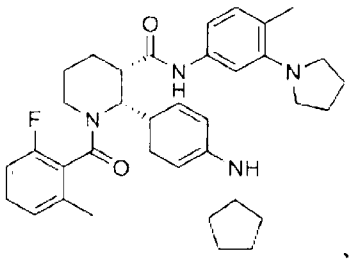
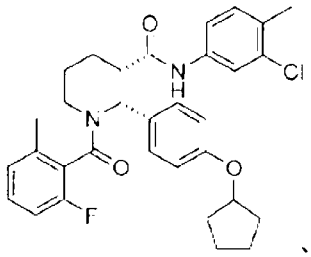
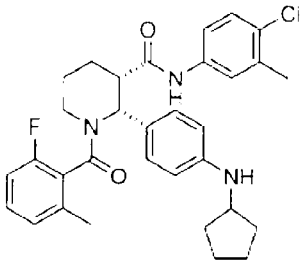
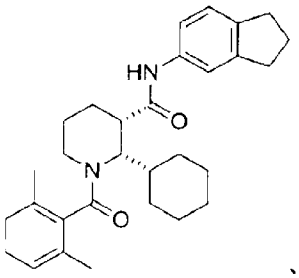
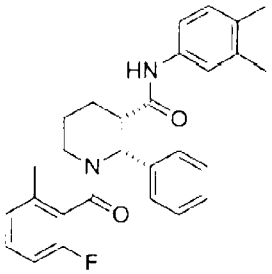
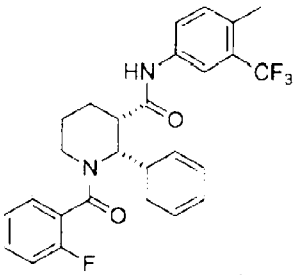
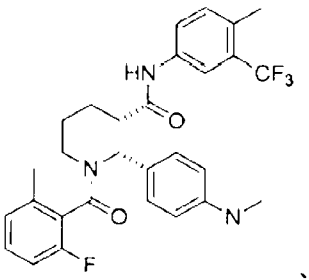
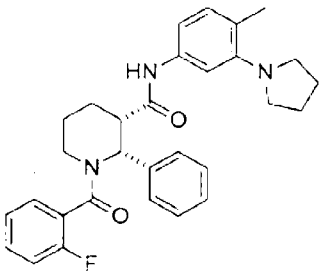
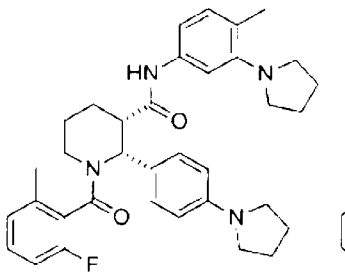
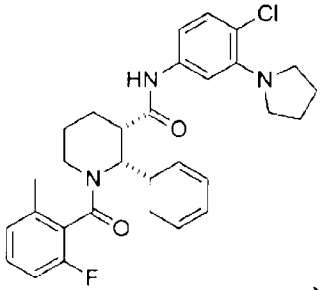
在一些實施例中，該化合物具有式(Ie)：



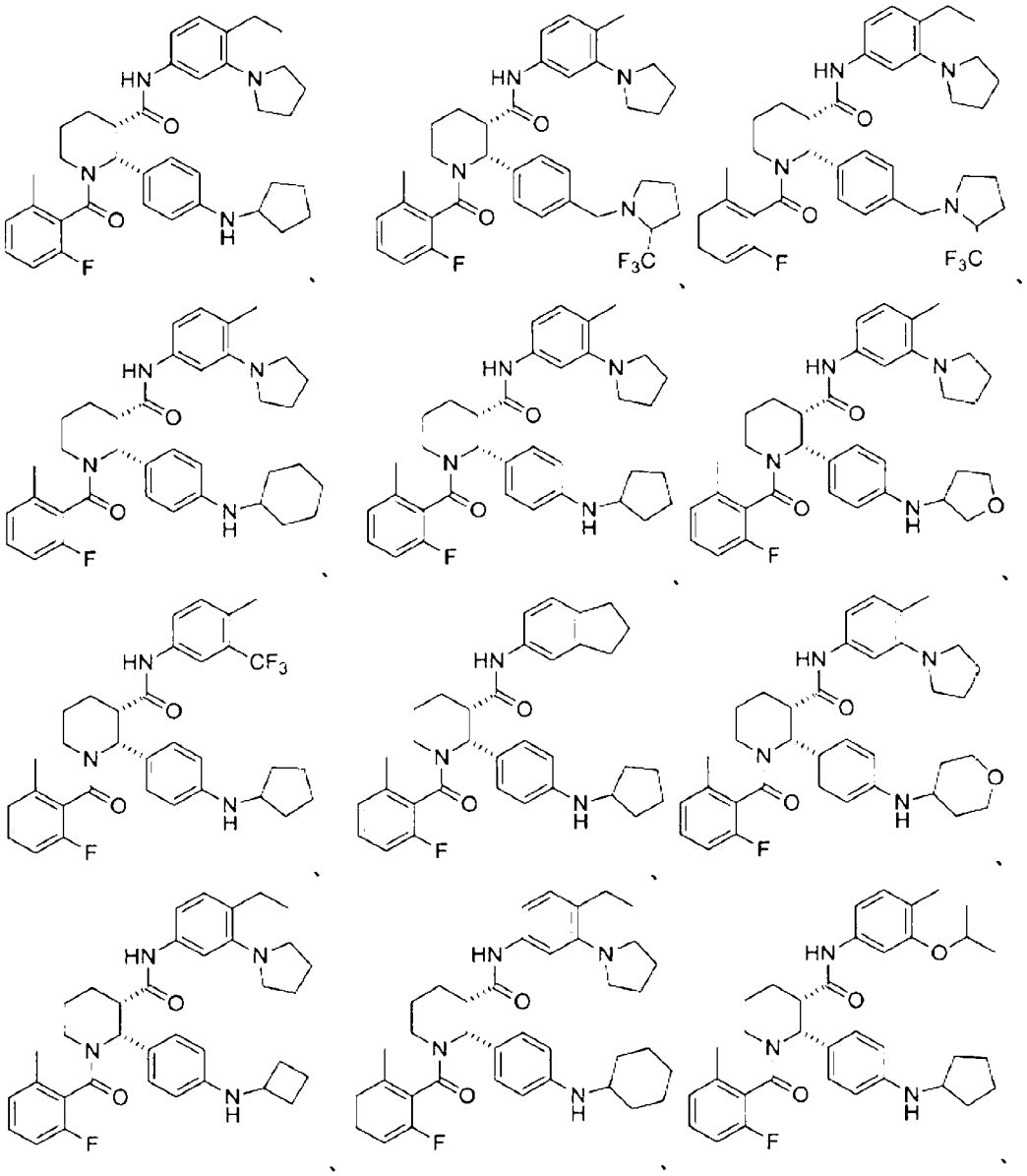
I(e)

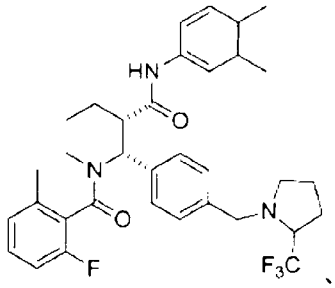
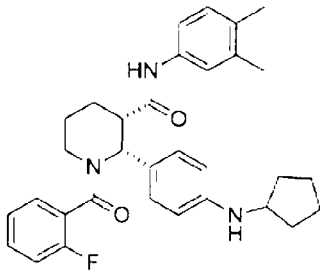
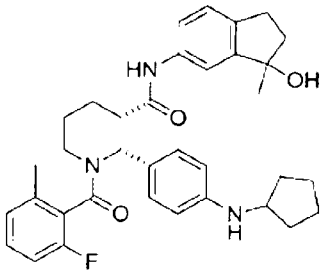
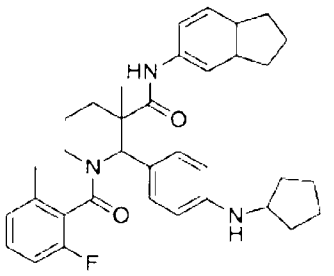
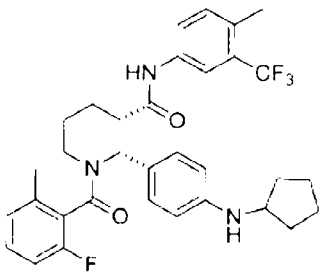
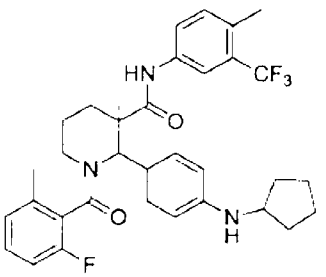
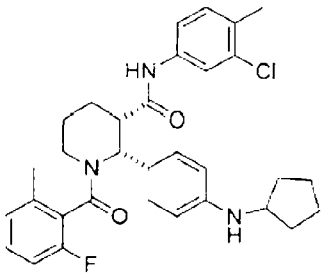
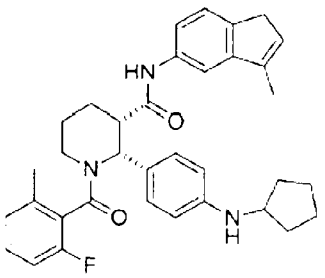
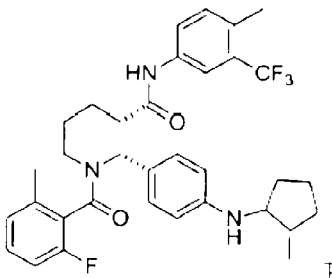
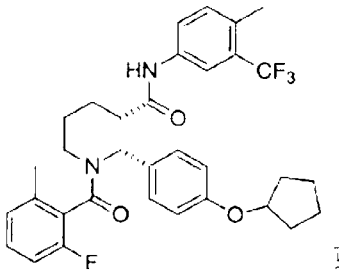
其中p為0、1或2。

在一些實施例中，該化合物係選自由以下組成之群：

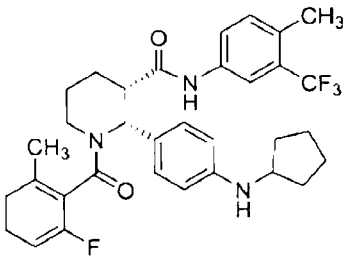

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

第 15 頁(發明說明書)




、

、

、

、

、

、

、

、

及

或其醫藥上可接受之鹽。

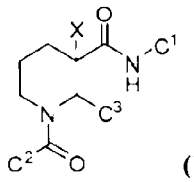
在一些實施例中，該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減慢罹患或易罹患C3腎絲球病變人之估計腎絲球過濾率(eGFR)之衰減速率之方法，其包括對人投與有效量之具有式(I)之化合物或

其醫藥上可接受之鹽，



(I)；

其中

C^1為視情況經1至3個R^1取代基取代之苯基；

C^2為視情況經1至3個R^2取代基取代之苯基；

C^3係選自由C_{3-8}環烷基及苯基組成之群，且各C^3係視情況經1-3個R^3取代基取代；

各R^1獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^c$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^bC(O)R^a$、$-NR^bC(O)_2R^c$、$-NR^aC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-OR^a$及$-S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

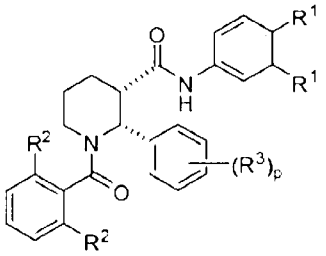
各R^2獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^f$、$-CO_2R^d$、$-CONR^dR^e$、$-C(O)R^d$、$-OC(O)NR^dR^e$、$-NR^eC(O)R^d$、$-NR^eC(O)_2R^f$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dR^e$、$-OR^d$及$-S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、

芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-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及-$NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j中的脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

X為氫或CH_3。

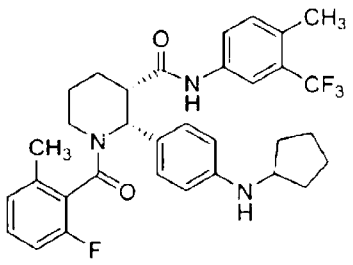
在一些實施例中，該化合物具有式(Ie)：



I(e)

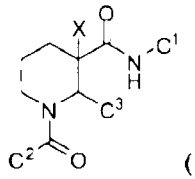
其中p為0、1或2。

在一些實施例中，該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人腎絲球發炎之方法，其包括對人投與有效量之具有式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(I)；

其中

C^1為視情況經1至3個R^1取代基取代之苯基；

C^2為視情況經1至3個R^2取代基取代之苯基；

C^3係選自由C_{3-8}環烷基及苯基組成之群，且各C^3係視情況經1-3個R^3取代基取代；

各R^1獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^c$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^bC(O)R^a$、$-NR^bC(O)_2R^c$、$-NR^aC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-OR^a$及$-S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

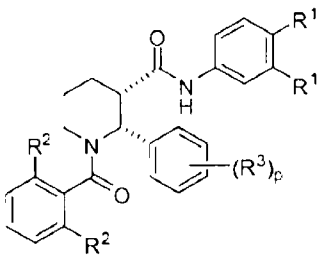
各R^2獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^f$、$-CO_2R^d$、$-CONR^dR^e$、$-C(O)R^d$、$-OC(O)NR^dR^e$、$-NR^eC(O)R^d$、$-NR^eC(O)_2R^f$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dR^e$、$-OR^d$及$-S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮

原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-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及-$NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j中的脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

X為氫或CH_3。

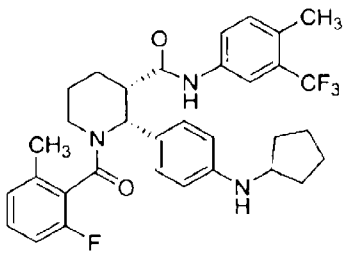
在一些實施例中，該化合物具有式(Ie)：



I(e)

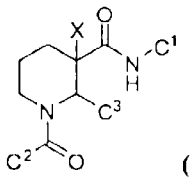
。

在一些實施例中，該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之C3沉積物及/或C5b-9沉積物之方法，其包括對人投與有效量之具有式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(I)；

其中

C^1為視情況經1至3個R^1取代基取代之苯基；

C^2為視情況經1至3個R^2取代基取代之苯基；

C^3係選自由C_{3-8}環烷基及苯基組成之群，且各C^3係視情況經1-3個R^3取代基取代；

各R^1獨立地選自由鹵素、-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及-$S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰

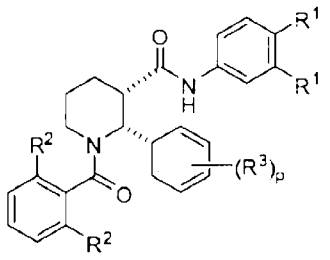
原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

各R^2獨立地選自由鹵素、-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及-$S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-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及-$NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j中的脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

X為氫或CH_3。

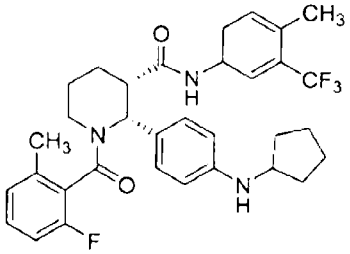
在一些實施例中，該化合物具有式(Ie)：



I(e)

其中p為0、1或2。

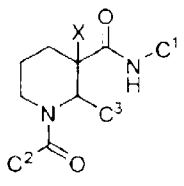
在一些實施例中，該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，該人罹患補體3腎絲球腎炎。在一些實施例中，該人罹患進行性補體3腎絲球腎炎。在一些實施例中，該人在腎移植之後罹患復發性補體3腎絲球腎炎。在一些實施例中，該人罹患密度沉積病。

提供一種消除罹患或易罹患C3腎絲球病變人的腎絲球毛細血管內皮細胞增生(glomerular endocapillary proliferation)之方法，其包括對人投與有效量之具有式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(I)；

其中

C^1為視情況經1至3個R^1取代基取代之苯基；

C^2為視情況經1至3個R^2取代基取代之苯基；

C^3係選自由C_{3-8}環烷基及苯基組成之群，且各C^3係視情況經1-3個R^3

取代基取代；

各R^1獨立地選自由鹵素、-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及-$S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

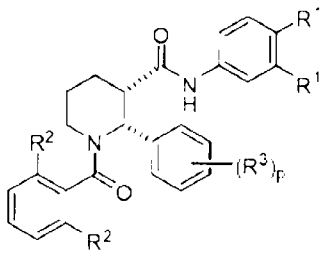
各R^2獨立地選自由鹵素、-CN、-R^f、-CO_2R^d、-$CONR^dR^e$、-$C(O)R^d$、-$OC(O)NR^dR^e$、-$NR^eC(O)R^d$、-$NR^eC(O)_2R^f$、-$NR^dC(O)NR^dR^e$、-$NR^dC(O)NR^dR^e$、-NR^dR^e、-OR^d及-$S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-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及-$NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該

氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j中的脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

X為氫或CH_3。

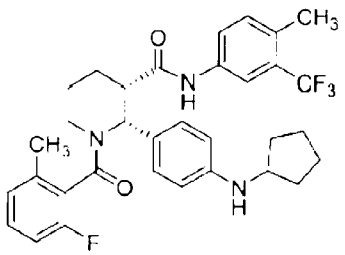
在一些實施例中，該化合物具有式(Ie)：



I(e)

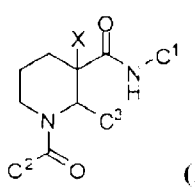
其中p為0、1或2。

在一些實施例中，該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人的腎絲球發炎巨噬細胞之方法，其包括對人投與有效量之具有式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(I)；

其中

C^1為視情況經1至3個R^1取代基取代之苯基；

C^2為視情況經1至3個R^2取代基取代之苯基；

C^3係選自由C_{3-8}環烷基及苯基組成之群，且各C^3係視情況經1-3個R^3取代基取代；

各R^1獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^c$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^bC(O)R^a$、$-NR^bC(O)_2R^c$、$-NR^aC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-OR^a$及$-S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

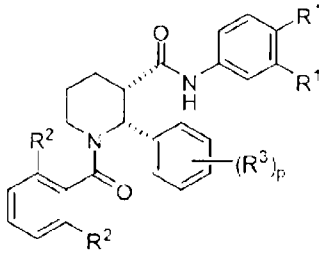
各R^2獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^f$、$-CO_2R^d$、$-CONR^dR^e$、$-C(O)R^d$、$-OC(O)NR^dR^e$、$-NR^eC(O)R^d$、$-NR^eC(O)_2R^f$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dR^e$、$-OR^d$及$-S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-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及-$NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j中的脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

X為氫或CH_3。

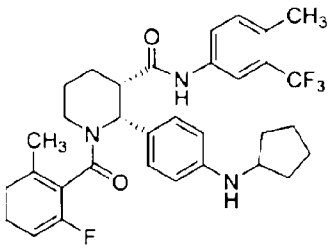
在一些實施例中，該化合物具有式(Ie)：



I(e)

其中p為0、1或2。

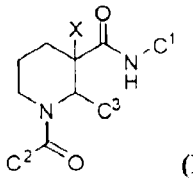
在一些實施例中，該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之蛋白尿之方法，其包括

對人投與有效量之具有式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(I)；

其中

C^1為視情況經1至3個R^1取代基取代之苯基；

C^2為視情況經1至3個R^2取代基取代之苯基；

C^3係選自由C_{3-8}環烷基及苯基組成之群，且各C^3係視情況經1-3個R^3取代基取代；

各R^1獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^c$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^bC(O)R^a$、$-NR^bC(O)_2R^c$、$-NR^aC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-OR^a$及$-S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六員碳環狀環；

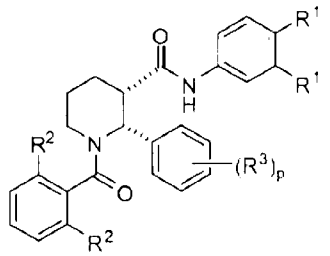
各R^2獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^f$、$-CO_2R^d$、$-CONR^dR^e$、$-C(O)R^d$、$-OC(O)NR^dR^e$、$-NR^eC(O)R^d$、$-NR^eC(O)_2R^f$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dR^e$、$-OR^d$及$-S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、

芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-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及-$NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

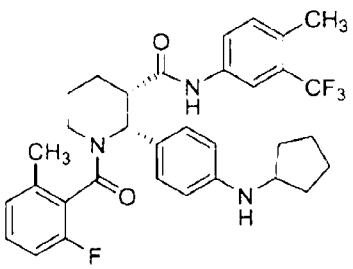
X為氫或CH_3。

在一些實施例中，該化合物具有式(Ie)：



。

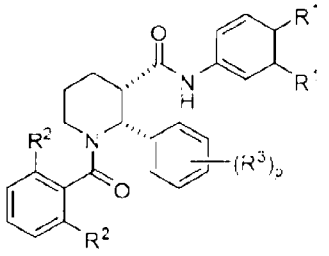
在一些實施例中，該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，該人罹患補體3腎絲球腎炎。在一些實施例中，該人罹患進行性補體3腎絲球腎炎。在一些實施例中，該人在腎移植之後罹患復發性補體3腎絲球腎炎。在一些實施例中，該人罹患密度沉積病。在一些實施例中，該人具有免疫抑制藥難治疾病。

提供一種治療罹患或易罹患補體3腎絲球病變人之方法，其包括對人投與有效量之具有式(Ie)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(Ie)

其中

各R^1獨立地選自由鹵素、-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及-$S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

各R^2獨立地選自由鹵素、-CN、-R^f、-CO_2R^d、-$CONR^dR^e$、-$C(O)R^d$、-$OC(O)NR^dR^e$、-$NR^eC(O)R^d$、-$NR^eC(O)_2R^f$、-$NR^dC(O)NR^dR^e$、

$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dR^e$、$-OR^d$及$-S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^i$、$-CO_2R^g$、$-CONR^gR^h$、$-C(O)R^g$、$-OC(O)NR^gR^h$、$-NR^hC(O)R^g$、$-NR^hC(O)_2R^i$、$-NR^gC(O)NR^gR^h$、$-NR^gR^h$、$-OR^g$、$-S(O)_2NR^gR^h$、$-X^4-R^j$、$-X^4-NR^gR^h$、$-X^4-CONR^gR^h$、$-X^4-NR^hC(O)R^g$、$-NHR^j$及$-NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

p為0、1或2。

在一些實施例中，

各R^1獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^c$、$-NR^aR^b$及$-OR^a$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成吡咯啶環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基組成之群且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一

步經一至三個羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

各R^2獨立地選自由鹵素、-R^f及-OR^d組成之群；其中各R^d獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基及雜芳基組成之群，且其中R^d及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-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及-$NHCH_2R^j$組成之群，其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合以形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六-員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

p為1。

在一些實施例中，

各R^1獨立地選自由C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基組成之群；

各R^2獨立地選自由鹵素及C_{1-8}烷基組成之群。

各R^3為-NR^gR^h，其中各R^g及R^h獨立地選自氫及C_{3-6}環烷基；及

p為1。

在一些實施例中，

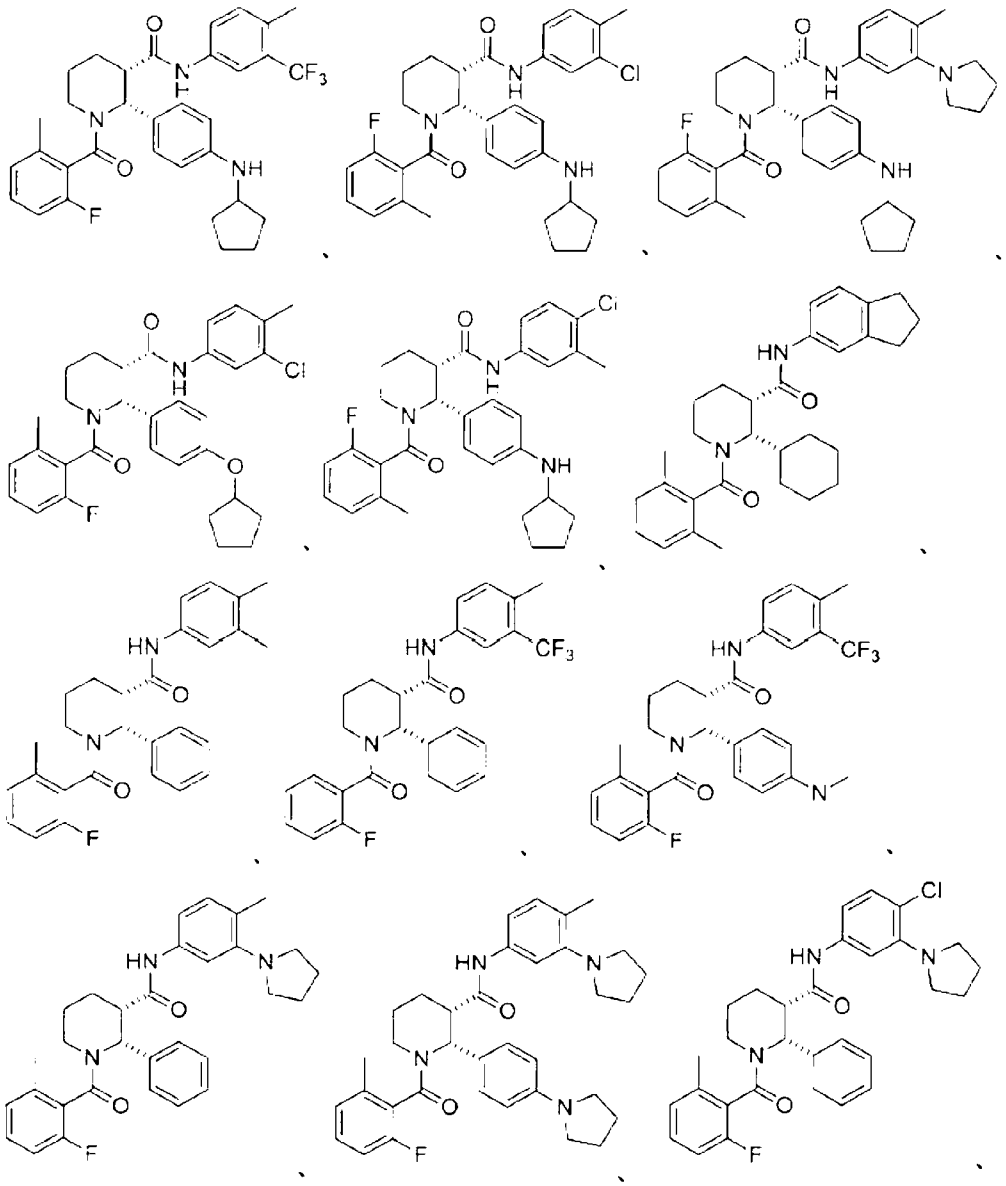
各R^1獨立地選自由C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基組成之群；

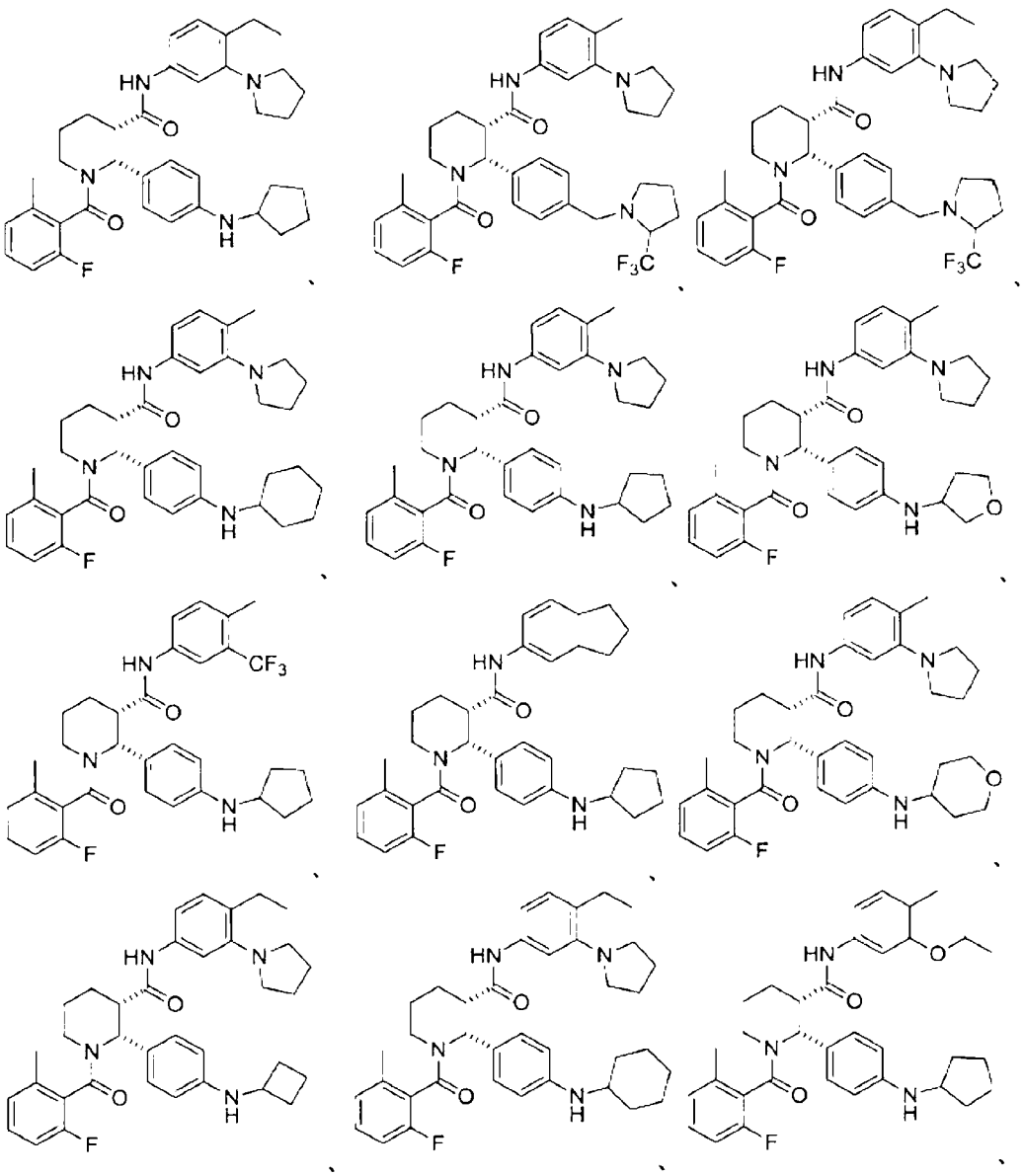
各R^2獨立地選自由鹵素及C_{1-3}烷基組成之群。

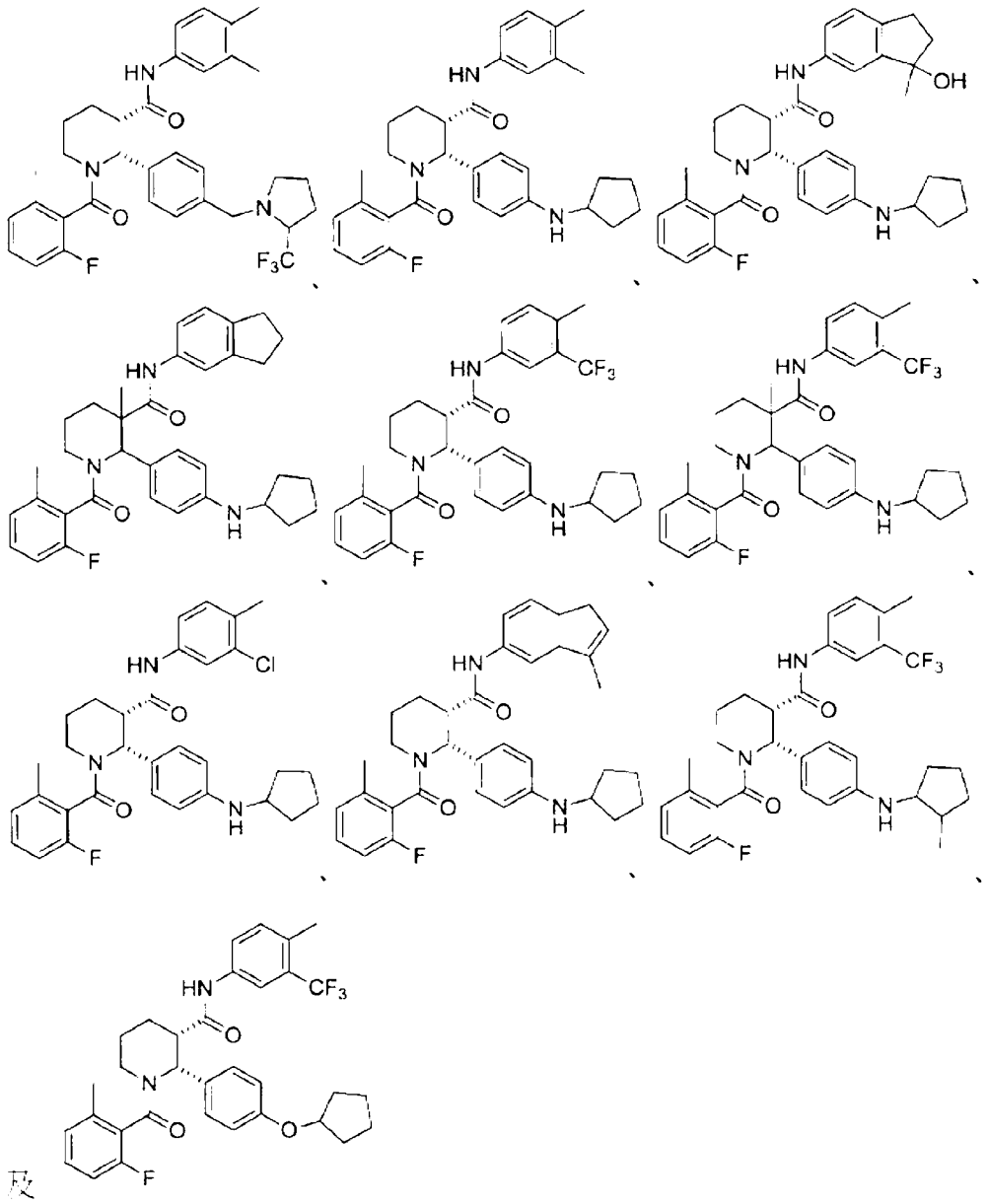
各R^3為$-NR^gR^h$，其中各R^g及R^h獨立地選自氫及C_{4-6}環烷基；及

p為1。

在一些實施例中，該化合物係選自由以下組成之群：

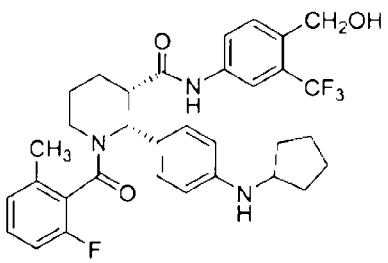






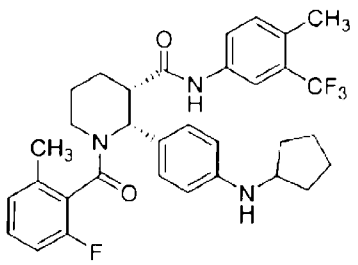
或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

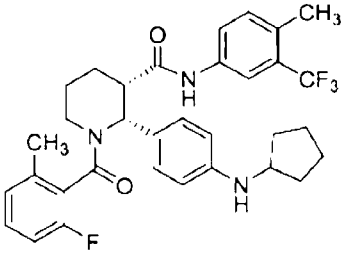
在一些實施例中，該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

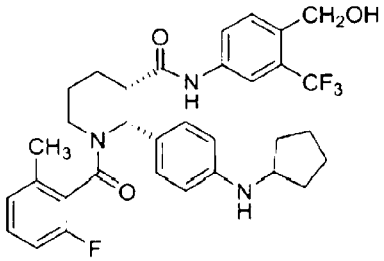
在一些實施例中，該方法包括以下中之一或多者：減慢人之估計腎絲球過濾率(eGFR)之衰減速率，減少人之腎絲球發炎，消除人之腎絲球毛細血管內皮細胞增生，減少人之腎絲球發炎巨噬細胞，減少人之蛋白尿，減慢人之腎病進展，阻止人之腎病進展，延遲人之晚期腎病，改善人之腎組織學，減少人之蛋白尿，減慢人之蛋白尿之增多。在一些實施例中，該等改善可得到腎活檢之支持。

提供一種減慢罹患或易罹患C3腎絲球病變人之估計腎絲球過濾率(eGFR)之衰減速率之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



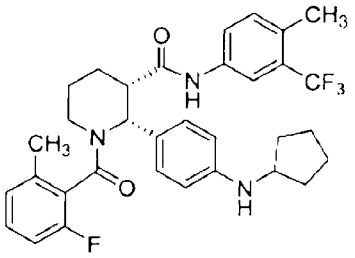
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減慢罹患或易罹患C3腎絲球病變人之估計腎絲球過濾率(eGFR)之衰減速率之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



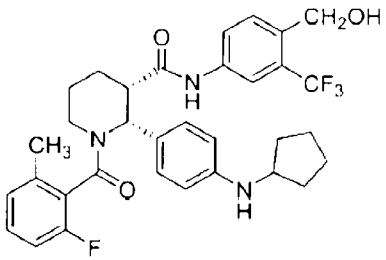
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之腎絲球發炎之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



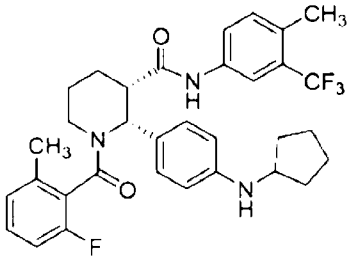
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之腎絲球發炎之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



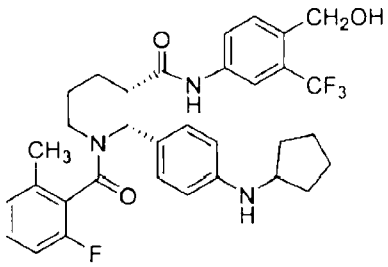
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之C3沉積物及/或C5b-9沉積物之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



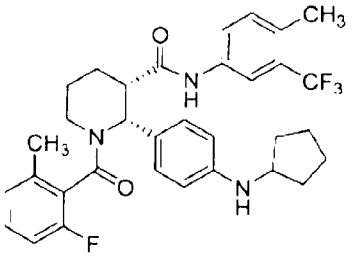
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之C3沉積物及/或C5b-9沉積物之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



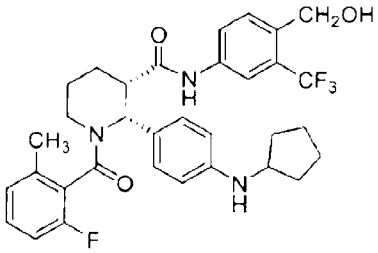
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種消除罹患或易罹患C3腎絲球病變人之腎絲球毛細血管內皮細胞增生之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



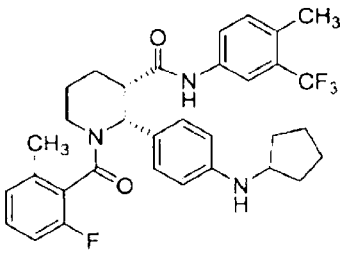
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種消除罹患或易罹患C3腎絲球病變人之腎絲球毛細血管內皮細胞增生之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



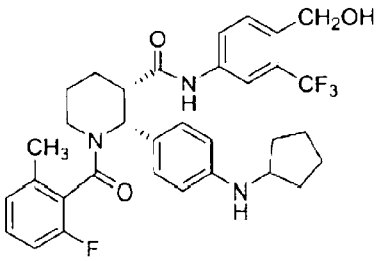
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之腎絲球發炎巨噬細胞之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



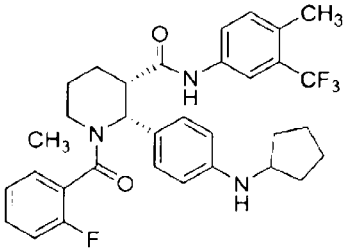
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之腎絲球發炎巨噬細胞之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



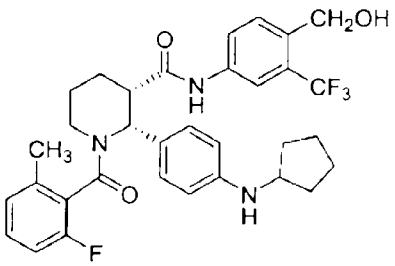
或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之蛋白尿之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

提供一種減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之蛋白尿之方法，其包括對人投與有效量之具有下式之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，該人罹患補體3腎絲球腎炎。在一些實施例中，該人罹患進行性補體3腎絲球腎炎。在一些實施例中，該人在腎移植之後罹患復發性補體3腎絲球腎炎。在一些實施例中，該人罹患密度沉積病。

在一些實施例中，該補體3腎絲球病變係治療法難治的。在一些實施例中，該補體3腎絲球腎炎係其他治療法難治的(refractory)。在一些實施例中，該人罹患免疫抑制藥難治疾病(refractory disease)。在一些實施例中，該人罹患利妥昔單抗(rituximab)、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、他克莫司(tacrolimus)及類固醇中之一或多者的難治疾病。在一些實施例中，該人罹患利妥昔單抗、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、他克莫司及糖皮類固醇中之一或多者的難治疾病。在一些實施例中，該人呈現改善與健康相關的生活品質。在一些實施例中，該與健康相關的生活品質係基於Short Form-36第2版 (SF-36 v2)或EuroQOL-5D-5L(EQ-5D-5L)評估。在一些實施例中，該與健康相關的生活品質係基於Short Form-36第2版 (SF-36 v2)評估。在一些實施例中，該與健康相關的生活品質係基於EuroQOL-5D-5L(EQ-5D-5L)評估。

在一些實施例中，該化合物係每天投與兩次。在一些實施例中，該化合物係一天投與一次。在一些實施例中，該化合物係每隔一天投與。在一些實施例中，該化合物係每3天投與。在一些實施例中，該化合物係每天投與3次。在一些實施例中，該化合物係每天投與4次。

在一些實施例中，該人每天接受30 mg化合物。在一些實施例中，該人每天接受20 mg化合物。在一些實施例中，該人每天接受10 mg化合物。在一些實施例中，該人每天接受40 mg化合物。在一些實施例中，該人每天接受60 mg化合物。在一些實施例中，該人每天接受50 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、150 mg或200 mg化合物。

在一些實施例中，該人每天兩次接受30 mg化合物。在一些實施例中，該人每天兩次接受20 mg化合物。在一些實施例中，該人每天兩次接受10

mg化合物。

在一些實施例中，該化合物係經口投與。

在一些實施例中，該人罹患補體因子H相關蛋白5(CFHR5)突變。

在一些實施例中，該人連續12週接受治療。在一些實施例中，該人連續26週接受治療。在一些實施例中，該人連續52週接受治療。在一些實施例中，該人接受長期性治療。在一些實施例中，該人接受連續治療。

在一些實施例中，該方法進一步包括對人投與治療有效量之一或多種另外的治療劑。在一些實施例中，該一或多種另外的治療劑係呈相同組合物或不同組合物同時或按順序投與。

在一些實施例中，該一或多種另外治療劑係選自免疫抑制藥、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、1型血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)及腎上腺皮質類固醇。

在一些實施例中，該一或多種另外治療劑係選自由以下組成之群：環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、利妥昔單抗、艾庫組單抗(eculizumab)、他克莫司、貝利木單抗(belimumab)、OMS721、ACH-4471、AMY-101、Acthar Gel、SAND-5、促皮質素、CDX-1135、雷米普利(ramipril)、培哚普利(perindopril)、賴諾普利(lisinopril)、培哚普利精胺酸、卡托普利(captopril)、螺普利(spirapril)、喹那普利(quinapril)、依那普利(enalapril)、咪達普利(imidapril)、福辛普利(fosinopril)、佐芬普利(zofenopril)、貝那普利(benazepril)、群多普利(trandolapril)、維拉帕米(verapamil)、貝那普利、氨氯地平(amlodipine)、群多普利、P-003、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、莫昔普利(moexipril)、喹那普利、福辛普利、替莫普利(temocapril)、氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、厄貝沙坦

(irbesartan)、替米沙坦(telmisartan)、奧美沙坦(olmesartan)、纈沙坦(valsartan)、阿奇沙坦(azilsartan)、替米沙坦(telmisartan)、非馬沙坦(fimasartan)、EMA-401、阿奇沙坦酯鉀(azilsartan medoxomil potassium)、斯帕森坦(sparsentan)、坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、TRV-027、氯沙坦鉀、YH-22189、阿奇沙坦三甲基乙醇胺、阿利沙坦酯(allisartan isoproxil)及依普羅沙坦(eprosartan)。在一些實施例中，該一或多種另外的治療劑係選自由環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、利妥昔單抗、艾庫組單抗及他克莫司組成之群。

在一些實施例中，該一或多種另外的治療劑係選自由以下組成之群：腎上腺皮質類固醇、類固醇、免疫抑制藥、免疫球蛋白G促效劑、二肽基肽酶IV抑制劑、淋巴細胞功能抗原-3受體拮抗劑、介白素-2配位體、介白素-1β配位體抑制劑、IL-2受體α次單元抑制劑、HGF基因刺激因子、IL-6拮抗劑、IL-5拮抗劑、α1抗胰蛋白酶刺激因子、大麻素受體拮抗劑、組蛋白脫乙醯酶抑制劑、AKT蛋白質激酶抑制劑、CD20抑制劑、Abl酪胺酸激酶抑制劑、JAK酪胺酸激酶抑制劑、TNFα配位體抑制劑、血紅蛋白調節劑、TNF拮抗劑、蛋白酶體抑制劑、CD3調節劑、Hsp 70家族抑制劑、免疫球蛋白促效劑、CD30拮抗劑、微管蛋白拮抗劑、神經鞘氨醇-1-磷酸鹽受體-1促效劑、結締組織生長因子配位體抑制劑、卡斯蛋白酶抑制劑、促腎上腺皮質激素配位體、Btk酪胺酸激酶抑制劑、補體C1s亞成分抑制劑、紅血球生成素受體促效劑、B-淋巴細胞刺激因子配位體抑制劑、細胞週期素依賴性激酶-2抑制劑、P-選擇素醣蛋白配位體-1刺激因子、mTOR抑制劑、延伸因子2抑制劑、細胞黏著分子抑制劑、Factor XIII促效劑、鈣依賴磷酸酶抑制劑、免疫球蛋白G1促效劑、肌苷單磷酸脫氫酶抑制劑、補體C1s次

成分抑制劑、胸苷激酶調節劑、細胞毒性T-淋巴細胞蛋白-4調節劑、血管收縮素II受體拮抗劑、血管收縮素II受體調節劑、TNF超家族受體12A拮抗劑、CD52拮抗劑、腺苷脫胺酶抑制劑、T-細胞分化抗原CD6抑制劑、FGF-7配位體、二氫乳清酸脫氫酶抑制劑、CCR5趨化細胞素拮抗劑、CCR2趨化細胞素拮抗劑、Syk酪胺酸激酶抑制劑、I型干擾素受體拮抗劑、干擾素α配位體抑制劑、巨噬細胞遷移抑制因子抑制劑、整合素α-V/β-6拮抗劑、半胱胺酸蛋白酶刺激因子、p38 MAP激酶抑制劑、TP53基因抑制劑、志賀樣毒素(Shiga like toxin)I抑制劑、岩藻糖轉移酶6刺激因子、介白素22配位體、CXCR1趨化細胞素拮抗劑、CXCR4趨化細胞素拮抗劑、IRS1基因抑制劑、蛋白質激酶C刺激因子、蛋白質激酶Cα抑制劑、CD74拮抗劑、免疫球蛋白γFc受體IIB拮抗劑、T-細胞抗原CD7抑制劑、CD95拮抗劑、N乙醯甘露糖胺激酶刺激因子、心肌營養素-1配位體、白細胞彈性蛋白酶抑制劑、CD40配位體受體拮抗劑、CD40配位體調節劑、IL-17拮抗劑、TLR-2拮抗劑、補體因子D抑制劑、補體因子B抑制劑、補體C5抑制劑、MASP-2抑制劑、MASP-3抑制劑、C3抑制劑、聚乙二醇化APL-1、C1s抑制劑、C6抑制劑及T細胞受體拮抗劑。

在一些實施例中，該一或多種另外的治療劑係選自由以下組成之群：奧比妥珠單抗(obinutuzumab)、利妥昔單抗、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、強的松(prednisone)、氫化可的松(hydrocortisone)、乙酸氫化可的松、乙酸可的松(cortisone acetate)、特戊酸硫氫可的松(tixocortol pivalate)、培尼皮質醇(prednisolone)、甲基培尼皮質醇(methylprednisolone)、去炎松縮丙酮(triamcinolone acetonide)、去炎松醇(triamcinolone alcohol)、莫美他松(mometasone)、安西奈德

(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地索奈德(desonide)、氟西奈德(fluocinonide)、氟西奈德縮丙酮(fluocinolone acetonide)、哈西奈德(halcinonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸鈉(betamethasone sodium phosphate)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate)、氟可龍(fluocortolone)、氫化可的松-17-戊酸鹽、鹵米松(halometasone)、二丙酸阿氯米松(alclometasone dipropionate)、倍氯米松(beclomethasone)、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、潑尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他松-17-丁酸鹽(clobetasone-17-butyrate)、氯倍他松-17-丙酸鹽、己酸氟可龍、特戊酸氟可龍、乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)、氫化可的松-17-丁酸鹽、氫化可的松-17-醋丙酸酯、氫化可的松-17-丁丙酸酯、環索奈德(ciclesonide)及潑尼卡酯、GB-0998、immuglo、貝戈洛單抗(begelomab)、阿法賽特(alefacept)、阿地白介素(aldesleukin)、吉伏珠單抗(gevokizumab)、達利珠單抗(daclizumab)、巴利昔單抗(basiliximab)、依諾莫單抗(inolimomab)、培米諾近(beperminogene perplasmid)、西蘆庫單抗(sirukumab)、托珠單抗(tocilizumab)、克拉扎單抗(clazakizumab)、美泊利單抗(mepolizumab)、芬格莫德(fingolimod)、帕比司他(panobinostat)、曲西立濱(triciribine)、尼勒替尼(nilotinib)、伊馬替尼(imatinib)、托法替尼(tofacitinib)、莫洛替尼(momelotinib)、噴非替尼(peficitinib)、依他替尼(itacitinib)、英夫利昔單抗(infliximab)、PEG-bHb-CO、伊那西普(etanercept)、伊沙佐米(ixazomib)、硼替佐米(bortezomib)、莫羅莫那(muromonab)、奧昔珠單抗(otelixizumab)、胍立莫司(gusperimus)、布妥昔單抗(brentuximab vedotin)、波尼莫德(Ponesimod)、KRP-203、

FG-3019、恩利卡生(emricasan)、促皮質素、依布魯替尼(ibrutinib)、辛呂澤(cinryze)、克內司他(conestat)、甲氧基聚乙二醇-倍他依泊汀(methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)、貝利木單抗(belimumab)、貝利斯比莫德(blisibimod)、阿塞西普(atacicept)、塞來西布(seliciclib)、內戶利珠單抗(neihulizumab)、依維莫司(everolimus)、西羅莫司(sirolimus)、地尼白介素(denileukin diftitox)、LMB-2、那他株單抗(natalizumab)、卡曲得考(catridecacog)、環孢素、他克莫司(tacrolimus)、伏環孢素(voclosporin)、卡那單抗(canakinumab)、麥考酚酸鹽(mycophenolate)、咪唑立賓(mizoribine)、CE-1145、TK-DLI、阿巴西普(abatacept)、貝拉西普(belatacept)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、斯巴森坦(sparsentan)、TXA-127、BIIB-023、阿來組單抗(alemtuzumab)、噴托他丁(pentostatin)、依托利單抗(itolizumab)、帕利夫明(palifermin)、來氟米特(leflunomide)、PRO-140、森尼庫洛克(cenicriviroc)、福他替尼(fostamatinib)、阿尼氟魯單抗(anifrolumab)、西法木單抗(sifalimumab)、BAX-069, BG-00011、洛批莫德(losmapimod)、QPI-1002、ShigamAbs、TZ-101、F-652、瑞培利辛(reparixin)、拉達利辛(ladarixin)、PTX-9908、阿戈尼森(aganirsen)、APH-703、索塔妥林(sotrastaurin)、米拉圖珠單抗(milatuzumab)、SM-101、T-Guard、APG-101、DEX-M74、心肌營養素-1、替普利薩他(tiprelestat)、ASKP-1240、BMS-986004、HPH-116、KD-025、OPN-305、TOL-101、去纖維蛋白多核苷酸(defibrotide)、泊馬度胺(pomalidomide)、胸腺細胞球蛋白(Thymoglobulin)、拉喹莫德(laquinimod)、間質幹細胞-L(remestemcel-L)、馬抗胸腺細胞免疫球蛋白、Stempeucel、LIV-Gamma、Octagam 10%、t2c-001、99mTc-sestamibi、

Clairyg、Prosorba、利珠單抗(teplizumab)、FCRx、薩那肽(solnatide)、福拉魯單抗(foralumab)、ATIR-101、BPX-501、ACP-01、ALLO-ASC-DFU、厄貝沙坦(irbesartan) + 丙帕鍺(propagermanium)、ApoCell、大麻二醇、RGI-2001、乳清酸(saratin)、抗-CD3二價抗體-白喉毒素共軛物、OMS-721、艾庫組單抗、克呋辛(coversin)、ACH-4471、ALN-CC5、AMY-101、IFX-1、IFX-2、IFX-3、LFG316、berinert、CB 2782、ANX005、APL-2、APL-1、PEG-Cp40、ALXN1007、比卡西單抗(bikaciomab)、NOX-D20、NOX-D19、OMS906、姆波蒂娜(mubodina)、ALXN1210、蘆卡內斯特(ruconest)、TNT009、SOBI005、SHP623、蘭帕利珠單抗(lampalizumab)、瑞吉那單抗(regenemab)、RA101495、RA101295、子莫拉(zimura)、NOX-100、LT-1951及CD4+CD25+調節性T-細胞。

本發明之某些化合物可呈非溶劑化形式及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶劑化形式等效於非溶劑化形式且欲涵蓋於本發明之範圍內。本發明之某些化合物可呈多種晶型或非晶型形式存在。一般而言，所有物理形式就本發明所涵蓋的用途而言係等效的且意欲在本發明之範圍內。

本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋異構體、非對映異構體、幾何異構體、區域異構體及個別異構體(例如，不同對映異構體)皆意欲涵蓋於本發明之範圍內。本發明化合物之一或多個組成此等化合物之原子亦可包含非天然比例之原子同位素。例如，該等化合物可經放射性同位素(諸如(例如)氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C))放射性標記。本發明化合物之所有同位素變體(不論是否具有放射性)皆意欲涵蓋於

本發明之範圍內。

本文所揭示的化合物亦意在涵蓋所有醫藥上可接受之化合物(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)及化合物1)，其等以一或多個原子經具有不同原子質量或質量數之原子置換方式進行同位素標記。可併入所揭示化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{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及^{125}I。此等放射標記化合物可用以藉由表徵例如作用位點或模式或與藥理學重要作用位點結合之親和力來幫助確定或測定該等化合物之有效性。某些同位素標記化合物(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)及例如化合物1)(例如，彼等併入放射性同位素者)可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。鑒於合併便利性及已有的偵測方式，放射活性同位素氚(即^{3}H)及碳-14 (即^{14}C)可特別用於此目的。

較重同位素諸如氘(即^{2}H)的取代可提供某些歸因於較大代謝穩定性之治療優點。例如，可增加活體內半衰期或可降低劑量需求。因此，較重同位素在一些情況中可能較佳。

正電子發射同位素(諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N)的取代可用於正電子發射斷層掃描(PET)研究以檢查受質受體佔用情況。同位素標記化合物(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)及化合物1)通常可使用適當的同位素標記試劑代替以往所用的非標記試劑藉由熟悉此項技術者已知的習知技術或藉由與彼等下文所述之實例中所述者類似的方法來製備。

本文所提供的方法、組合物、套組及製造物件使用或包括化合物(例如(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)及化合物1)或其醫藥上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中連接至碳原子之1至n個氫原子可經氘原子或D置換，

其中n為分子中的氫原子數。如技藝中已知，氘原子為氫原子之非放射性同位素。此等化合物可增加針對代謝之抗性，且因此當投與哺乳動物時可用於增加化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥或溶劑合物之半衰期。參見，例如，Foster，「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」，Trends Pharmacol. Sci.，5(12): 524-527 (1984)。該等化合物係藉由技藝中熟知的手段，例如藉由使用其中一或多個氫原子已經過氘置換之起始材料來合成。

一般而言，本文所提供的治療方法包括對患者投與有效量之本文所提供化合物。適合的患者包括彼等罹患或易罹患(即預防性治療) C3腎絲球腎炎之患者。

一般而言，本文所提供的治療方法包括對患者投與有效量之本文所提供化合物。在一個較佳實施例中，本發明之化合物較佳經口或經局部投與患者(例如人)。在另一個實施例中，本發明之化合物係經全身(經靜脈內或經皮下)投與患者(例如人)。有效量可為足夠調節C5a受體活性的量及/或足夠減少或緩解患者所呈現的症狀的量。較佳地，所投與的量係足以產生高到足以可偵測地抑制活體外白血球(例如嗜中性粒細胞)趨化反應之血漿濃度之化合物(或其活性代謝產物，若化合物為前藥)。治療方案可根據所使用化合物及欲治療的特定病症改變；就大多數疾病的治療而言，以每天4次或更少的投藥頻率為較佳。一般而言，以每天2次的給藥方案為更佳，以一天給藥一次為特佳。然而，應明瞭，任何特定患者的特定劑量及治療方案將根據各種因素而定，包括所使用特定化合物的活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄率、藥物併用(即投與患者之其他藥物)及經歷治療之特定疾病的嚴重度、及處方醫生的判斷。一般

而言，以使用足夠提供有效治療之最小劑量為較佳。一般可使用適於所治療或預防病症的醫學或動物標準來監測患者之治療有效性。

約0.1 mg至約140 mg/公斤體重/天等級的劑量可用於治療或預防涉及病原性C5a活性之病症(約0.5 mg至約7 g/人類患者/天)。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分的量將根據治療之寄主及特定的投與模式改變。劑量單位形式一般將包含約1 mg至約500 mg之活性成分。就經口、經皮、經靜脈內或經皮下投與化合物而言，較佳投與足量的化合物以達成5 ng(奈克)/mL-10 μg(微克)/mL血清之血清濃度，更佳應投與足以達成20 ng-1 μg/ml血清之血清濃度之化合物，最佳應投與足以達成50 ng/ml-200 ng/ml血清之血清濃度之化合物。對於直接注射至滑膜中(用於治療關節炎)，應投與足量化合物以達成約1微莫耳之局部濃度。

劑量之頻率亦可根據所使用的化合物及待治療之特定疾病改變。然而，就大多數疾病的治療而言，以每天4次、每天3次、或更少的劑量方案為較佳，以每天1次或每天2次的劑量方案為特佳。然而，應明瞭，任一特定患者之特定劑量將根據各種因素而定，包括所使用特定化合物的活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑及排泄率、藥物併用(即投與患者之其他藥物)、經歷治療之特定疾病的嚴重度及其他因素(包括處方醫生的判斷)。

醫藥組合物

本文所提供的化合物可呈組合物的形式投與，該等組合物通常將包含醫藥載劑或稀釋劑。

本文所使用的術語「組合物」欲涵蓋包含特定量之特定組分的產品、以及自特定量之該等特定組分之組合直接或間接獲得的任何產品。

在一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含一或多種另外治療劑。

用於本發明化合物之投與的醫藥組合物可便利地呈單位劑型存在且可藉由藥學及藥物遞送技藝中熟知的任何方法製備。所有方法皆包括使活性成分與組成一或多種輔助成分的載劑締合之步驟。一般而言，該等醫藥組合物係藉由均勻地及精細地使活性成分與液體載劑或微細固體載劑或二者締合，且隨後(若需要)使產物成形為所需調配物而製備。目標活性化合物係以足夠對疾病之進程或病症產生所需效應的量含於醫藥組合物中。

含有活性成分之醫藥組合物可呈適於口服的形式，例如，呈錠劑、片劑、含片、水性或油性懸浮液、分散性粉末或顆粒、乳液及自乳化劑(如美國專利申請案2002-0012680中所述)、硬或軟膠囊、糖漿、酏劑、溶液、口腔貼片、口服凝膠、咀嚼膠、咀嚼錠劑、泡騰粉末及泡騰錠劑。欲口服用組合物可根據用於製造醫藥組合物技術中已知的任何方法來製備且該等組合物可包含選自由甜味劑、矯味劑、著色劑、抗氧化劑及防腐劑組成之群之一或多種試劑以提供醫藥上簡單可口的製劑。錠劑包含活性成分與適於製造錠劑之非毒性醫藥上可接受之賦形劑的混合物。此等賦形劑可為(例如)惰性稀釋劑，例如纖維素、二氧化矽、氧化鋁、碳酸鈣、碳酸鈉、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；結合劑，例如PVP、纖維素、PEG、澱粉、明膠或阿拉伯樹膠，及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。該等錠劑可未經包覆或其等可經已知技術包覆(腸衣方式或其他方式)以延遲在胃腸道中的崩解及吸收並由此提供較長時間的持續作用。例如，可使用延時材料，例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。其等亦可經美國專利第4,256,108號；第4,166,452號；及第4,265,874號中所述的技術包覆以形成用於控制釋放

之滲透性治療錠劑。

口服用調配物亦可呈現為其中使活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土、具有各種平均尺寸之聚乙二醇(PEG)(例如PEG400、PEG4000)及某些表面活性劑(諸如cremophor或solutol))混合的硬明膠膠囊或其中使活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合的軟明膠膠囊。此外，乳液可用非水可混溶性成分(諸如油)來製備且用表面活性劑(諸如單酸-或二酸-甘油酯、PEG酯及類似者)穩定。

水性懸浮液包含活性材料與適於製造水性懸浮液之賦形劑的混合物。該等賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑可為天然生成之磷脂質(例如卵磷脂)或環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基十六醇)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之部分酯之縮合產物(諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部分酯之縮合產物(例如聚乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可包含一或多種防腐劑(例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯)、一或多種著色劑、一或多種矯味劑及一或多種甜味劑(諸如蔗糖或醣精)。

油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中，或懸浮於礦物油(諸如液體石蠟)中進行調配。油性懸浮液可包含增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。可添加甜味劑(諸如彼等上文所述者)及矯味劑以提供可口的口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑諸如抗壞血酸進行保存。

適於藉由添加水以製備水性懸浮液之分散性粉末及顆粒提供活性成

分與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑的混合物。適合的分散劑或潤濕劑及懸浮劑為例如彼等上文已述者。亦可存在另外的賦形劑，例如甜味劑、矯味劑及著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液的形式。油相可為植物油(例如橄欖油或花生油)或礦物油(例如液體石蠟)或此等之混合物。適合的乳化劑可為天然生成之膠(例如阿拉伯膠或黃蓍膠)、天然生成之磷脂質(例如大豆、卵磷脂、及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或部分酯(例如山梨糖醇酐單油酸酯))及該部分酯與環氧乙烷之縮合產物(例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。乳液亦可包含甜味劑及矯味劑。

糖漿及酏劑可用甜味劑(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)進行調配。該等調配物亦可包含緩和劑、防腐劑、及矯味劑及著色劑。口服溶液可以與例如環糊精、PEG及表面活性劑組合方式而製備。

該等醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液的形式。該懸浮液可依已知技藝使用上文已述的彼等適合的分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為溶於非毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈溶於1,3-丁二醇中之溶液。可接受之媒劑及溶劑當中可使用的是水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。另外，無菌、不揮發油通常用作溶劑或懸浮介質。基於此目的，可使用任何無刺激性不揮發油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，製備可注射劑中使用脂肪酸(諸如油酸)。

本發明之化合物亦可呈用於藥物的直腸投與之栓劑的形式投與。此等組合物可藉由將藥物與在尋常溫度下為固態但在直腸溫度下為液態及因此將在直腸中溶化釋放出藥物之適宜非刺激性賦形劑混合來製備。該等材料

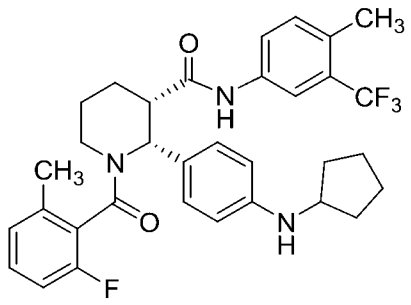
包括可可脂及聚乙二醇。此外，該等化合物可透過眼遞送通過溶液或軟膏投與。另外，可通過離子導入貼片及類似者來達成標題化合物的經皮遞送。就局部用途而言，使用含有本發明化合物之乳霜、軟膏、凝膠劑、溶液或懸浮液等。如本文所使用，局部施用亦意指包括洗口水(mouth wash)及漱口劑(gargle)的使用。

本發明之化合物亦可與為適合作為可靶向藥物載劑之聚合物的載劑偶聯。該等聚合物可包括聚乙烯吡咯啶酮、吡喃共聚物、聚羥基-丙基-甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基-天冬胺酸醯胺-苯酚或經棕櫚醯基取代之聚環氧乙烷-聚離胺酸。另外，本發明之化合物可與為一類可用於達成藥物之控制釋放之生物可降解聚合物(例如，聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚ε己酸內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛類、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯、及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物)的載劑偶聯。聚合物及半透性聚合物基質可形成為成型物件，諸如閥、支架、管件、義肢及類似者。在本發明之一個實施例中，本發明之化合物係與形成為支架或支架移植裝置的聚合物或半透性聚合物基質偶聯。

套組及包裝

術語「套組」及「醫藥套組」係指於一或多個適合的容器中包含一或多種醫藥組合物及其使用說明書之商業套組或包裝。在一個實施例中，提供包含化合物(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)或化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及其投藥說明書之套組。在一個實施例中，提供包含化合物(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)、或化合物1)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種、或一種至三種)另外治療劑之組合及其投藥說明書之套組。

在一個實施例中，本發明之化合物係調配成包裝於單一包裝中之投藥單元。該單一包裝涵蓋(但不限於)瓶、兒童安全瓶(child-resistant bottle)、安瓿及管。在一個實施例中，本發明之化合物及視情況另外的治療劑係調配成投藥單元且每一個單一投藥單元係個別地包裝成單一包裝。該等經個別地包裝之單元可包含呈包括(但不限於)以下的任一形式之醫藥組合物：液體形式、固體形式、粉末形式、顆粒形式、泡騰粉末或錠劑、硬或軟膠囊、乳液、懸浮液、糖漿、栓劑、錠劑、片劑、含片、溶液、口腔貼片、薄膜、口服凝膠、咀嚼錠劑、咀嚼膠及一次性使用針筒。可將該等經個別地包裝之單元組合於由紙、卡紙(cardboard)、紙板(paperboard)、金屬箔及塑料箔中之一或多者製成的包裝(例如氣泡包裝)中。一或多個投藥單元可一天一次或幾次投與。一或多個投藥單元可一天三次投與。一或多個投藥單元可一天兩次投與。一或多個投藥單元可在第一天投與及一或多個投藥單元可在後來的日子投與。

化合物1具有式：。

實例

實例1：**化合物1**於**罹患**進行性補體**3**腎絲球腎炎之患者中之研究

依英國的特殊需求程序(該程序類似於美國的特許使用方案)，C3腎絲球腎炎患者接受以經口投與的補體抑制劑化合物1遵照下文詳述方案治療。該患者儘管進行腎移植及以往曾用寬泛免疫抑制藥物利妥昔單抗、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、他克莫司及類固醇治療但仍罹患難治性疾病。

採集給藥前、治療2個月時及治療7個月時的腎同種異體移植活檢。

結果：

患者的病症對化合物1治療反應而改善。化合物1治療於該患者中所觀察到的改善係基於治療時腎活檢組織學發現，其顯示腎絲球毛細血管內皮細胞增生消除及腎絲球發炎巨噬細胞相比治療前活檢而言顯著減少。針對化合物1治療，蛋白尿減少約80%。

化合物1治療前14個月，估計腎絲球過濾率(eGFR)為83 mL/min/1.73m^2，且當在開始化合物1的治療時，減小至46 mL/min/1.73m^2。化合物1的治療減小或阻止eGFR衰減。

於治療1個月後，eGFR衰減已經減小(圖1顯示以化合物1治療之前及之後的eGFR)。重複活檢顯示腎絲球毛細血管內皮細胞過多的消除及腎絲球巨噬細胞減少。化合物1穩定化eGFR且減少腎絲球發炎。

表1.在不同時間點的毛細血管內皮細胞過多、免疫螢光顯微鏡分析及CD68-陽性細胞/腎絲球。

	毛細血管內皮細胞過多/總體	免疫螢光顯微鏡分析	CD68-陽性細胞/腎絲球
治療前	3/11	C3，2+；IgM，少量	11
2個月	0/36	C3，2+；IgM，neg	2-3
7個月	0/14	C3，2+；IgM，neg	1-2

圖2表示用化合物1治療後的組織病理學改善。

(A)於用化合物1治療之前的蘇木素(Haemotoxylin)及伊紅(Eosin)(H&E)染色證實類纖維素性壞死及多個發炎細胞。

(C)於用化合物1治療之後的過碘酸-雪夫氏(Schiff)(PAS)染色顯示毛細血管內皮細胞過多及腎絲球發炎減少。

(B)於用化合物1治療之前的CD68染色。

(D)於用化合物1治療之前的CD68染色證實腎絲球巨噬細胞減少。

研究方案：

目的

該研究的目的係評估化合物1在罹患進行性補體3(C3)腎絲球腎炎之患者中的功效、安全性及耐受性。

目標

該研究的主要安全性目標係評估化合物1的安全性及耐受性。

主要功效目標係基於eGFR(MDRD，估計腎絲球過濾率)及蛋白尿自基線的變化評估化合物1的功效。

該研究的次要目標包括下列的評估：

1.血漿及尿液中藥效動力學標記物(例如，MCP-1、C3a、C5a、備解素及sC5b-9)自基線的變化；

2.基於腎活檢之腎絲球病理學自基線的變化；

3.評估化合物1在C3腎絲球腎炎之血漿濃度。

方法

該方法為測試化合物1在腎移植中罹患復發性C3GN之患者中的安全性、耐受性及功效之臨床研究。

該患者將在開始給藥之前已活檢證實復發性C3GN，且基於納入及排除標準被認為選入。篩選程序將包括記錄個人背景、醫療歷史、藥療歷史、身體檢查及生命特徵、血清化學、血液學、尿分析(包括UPCR測量)、病毒篩選(若在前12週內不進行)、及基於血清肌酸酐之估計腎絲球過濾率(eGFR)評估。研究選入的基線eGFR需要為至少25 mL/min/1.73 m^2。

在第1天，患者將開始化合物1治療。該患者將在前期84天每天兩次經

口服用化合物1 (30 mg)。該患者將在第1天、第8天、第15天、第29天、第57天及第85天就診研究中心。化合物1劑量將在早晨(最佳在早餐之後一小時內)及在晚上(最佳在晚餐之後一小時內)服用。若患者的臨床病症穩定或改善，且無不良事件阻止進一步治療，則該患者可再進行84-天治療週期的治療。該84-天週期可依該方案重複至多共4個週期。就第一週期之後的84-天週期而言，該患者將每4週就診研究中心。在該患者停止化合物1治療之後將有4週隨訪期。

在第1天及第1天後研究就診，將採集血液及尿液樣本以用於安全性、功效及藥物動力學測量。將在整個研究中進行身體檢查及生命特徵評估。將在每次研究就診進行合併用藥及不良事件評估。如果可能，將在適當的隨訪期之後進行腎活檢以評估腎組織學變化。

研究期間(主動治療期間或隨訪期間)可不增加針對C3GN的新穎治療，除非個體的病狀惡化至研究者認為該個體如此進行該新穎治療而將利益最大化的程度。

化合物1治療的持續時間：84天，且重複84-天週期至多3次，總時期至多336天。

在研究藥物治療結束之後隨訪的持續時間：4週。

將藉由研究者在研究結束時評估該患者的病狀及將視需要提供適當的醫學治療照護標準。

主要納入標準

1.基於在篩選之前8週內的腎活檢，活檢證實C3 GN；

2.eGFR ≥25 mL/min/1.73 m^2(依MDRD公式)；

3.若有育齡配偶，則整個研究中必須使用適當避孕且在完成給藥之後

持續至少3個月；適當避孕定義為導致每年失敗率小於1%(雌激素及孕激素之組合[口服、陰道內、或經皮]、或僅孕激素的激素避孕(口服、可注射、或可植入)、子宮內裝置、子宮內激素釋放系統、雙側輸卵管閉塞、配偶輸精管切除或性慾節制)；

4.願意或能夠簽署書面知情同意書並遵守研究方案的要求；及

5.由研究者基於醫療歷史、身體檢查及臨床實驗室評估判斷為其他方面健康。可允許在正常範圍外(除了彼等排除標準所指定者外)之臨床實驗室值及/或具有研究者判斷為非臨床顯著性的其他異常臨床發現。

主要排除標準

1.蛋白尿>8 g/天(或>8 g/g肌酸酐)；

2.在給藥前26週內使用艾庫組單抗；

3.於篩選之前5年內經歷或出現任何形式癌症，但不包括經切除之皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、或已完全切除且無局部復發或轉移證據的原位癌(諸如原位子宮頸癌或乳癌)；

4.陽性HBV、HCV、或HIV病毒篩選測試；

5.於第1天開始化合物1治療之前尚未消除的需要抗生素治療之任何感染；

6.WBC計數小於4000/μL，或嗜中性粒細胞計數小於2000/μL，或淋巴細胞計數小於1000/μL；

7.篩選時血紅蛋白小於9 g/dL(或5.56 mmol/L)；

8.肝病的證據；AST、ALT、鹼性磷酸酶、或膽紅素>3 x 正常範圍的上限；

9.在篩選之前30天內或在接受最後劑量之後5個半衰期內參與研究性

產品之任何臨床研究；及

10. 經歷或出現 (依研究者意見)可使得個體處在研究參與之不可接受風險之任何醫學病症或疾病。

治療及觀察的持續時間

將於第1天之前在一段不超過21天的時間內篩選患者。化合物1治療期為至少84天且至多336天，且該患者將在停止給藥之後持續4週(28天)。

在可能程度上，被認為與研究藥物有關且出院時持續的任何不良事件將隨訪直至解決或直到作出未解決事件穩定的判定。將由研究者在研究結束時評估患者的病症及將視需要提供適當的醫學治療照護標準。

安全性評估

安全性評估包括不良事件、身體檢查異常、生命特徵、及臨床實驗室測試(包括血液化學、血液學及尿分析)。

功效評估

功效評估包括：

1.第一晨尿PCR；

2.eGFR，其藉由腎病飲食改良(MDRD)公式基於血清肌酸酐來算得；

3.血漿及尿液藥效動力學標記物，例如，MCP-1、C3a、C5a、備解素及sC5b-9；

4.隨訪腎活檢樣本中之腎絲球發炎(例如，新月體、炎性細胞浸潤、毛細血管內皮細胞增生)及C3沉積物；

藥物動力學評估

將自在第8天、第15天、第29天、第57天及第85天採集於EDTA管中的2-mL血液樣本測定血漿中化合物1及可能代謝產物之濃度。將在採集樣

本以用於化合物1測量之前記錄化合物1最後一次給藥的日期及時間。該等樣本將維持冷凍在-70℃或更低溫度下且在乾冰上裝運以用於分析。

將繼續在任何隨後的84-天週期期間每4週採集血漿樣本。

藥效動力學標記物

將在第1天(給藥前)及第8天、第15天、第29天、第57天及第85天採集血漿樣本以用於藥效動力學標記物測量，包括(例如)補體片段、及炎性細胞激素及趨化細胞素含量。亦將在第1天(給藥前)及第8天、第15天、第29天、第57天及第85天採集尿液樣本以用於生物標記物評估，包括(例如)MCP-1、補體片段、及炎性細胞激素及趨化細胞素含量。

將繼續在任何隨後的84-天週期期間每4週採集血漿及尿液樣本。

腎組織學

將藉由過碘酸-雪夫氏(PAS)染色、免疫螢光染色分析腎活檢之C3、C5b-9、及潛在其他標記物。亦可進行電子顯微鏡分析。

統計方法

個人背景及基線特徵

將列出進入研究時的所有患者基線特徵及個人背景資料(年齡、性別、種族、民族、體重、身高、身體質量指數、吸煙狀態、病毒測試結果、C3 GN疾病持續時間(從基於腎活檢的首次診斷的時間算起)、腎移植歷史、eGFR、蛋白尿(PCR)、尿MCP-1:肌酸酐比、身體檢查異常、醫療歷史、以往(在6個月的篩選中)及合併用藥(包括針對C3 GN之其他治療)。

安全性分析

主要安全性終點為不良事件的患者發生率。

其他安全性終點包括：

1.所有安全性實驗室參數自基線的變化；

2.生命特徵自基線的變化。

將列出所有臨床安全性及耐受性資料。將由系統器官分類(System Organ Class)依相關性及最大嚴重度列出治療突發不良事件。將列出嚴重不良事件及導致退出的不良事件。將藉由研究就診列出生命特徵及生命特徵自基線的變化。將藉由研究就診列出實驗室資料(實際值及自基線的變化)。異常實驗室值將作標記。

功效分析

主要功效終點為整個治療期間eGFR及第一晨尿PCR自基線的變化。

其他功效終點包括：

1.血漿及尿液生物標記物(例如，MCP-1、C3a、C5a、備解素及sC5b-9)自基線的變化百分比；

2.腎絲球發炎(新月體、炎性細胞浸潤、及毛細血管內皮細胞增生)、C3沉積物、及C5b-9沉積物自基線至隨訪活檢的變化。

亦將評估4-週隨訪期間功效參數的變化及變化百分比以確定停止治療後效應。

藥物動力學分析

將在第8天、第15天、第29天、第57天及第85天採集血漿樣本以確定化合物1(及代謝產物)的血漿濃度。將藉由研究就診列出化合物1的血漿濃度並作圖。

實例2.評估化合物1在罹患C3腎絲球病變的患者中之安全性及功效的隨機、雙盲、安慰劑對照2期研究

所計劃研究的方案

目的

該研究的目的係評估化合物1治療對罹患補體3腎絲球病變(C3G)的患者的腎病活性的效應。意圖在於以化合物1治療來減慢或改善此等患者的腎病。

目標

主要目標係基於治療之前及期間所採集得的腎活檢的C3G病理組織學變化來評估化合物1相比安慰劑的功效。

該研究的次要目標包括下列的評估：

1.化合物1相比安慰劑的安全性，其基於不良事件的發生率、臨床實驗室測量的變化、及生命特徵；

2.化合物1相比安慰劑的腎病實驗室參數(包括估計腎絲球過濾率(eGFR)、蛋白尿、及單核細胞化學引誘劑蛋白-1(MCP-1)的尿液排泄))的變化；

3.化合物1相比安慰劑之基於Short Form-36第2版(SF-36 v2)及EuroQOL-5D-5L(EQ-5D-5L)的與健康有關的生活品質變化；

4.化合物1於罹患C3腎絲球病變之患者中的藥物動力學曲線的評估。

此外，可在整個治療期過程評估血漿/血清或尿液中替代補體路徑侵犯的標記物(例如，C3、C3d、C3c、C3adesArg、C5、C5a、C5b-9、C5adesArg及發炎的其他標記物)自基線的變化。

方法

此為測試化合物1於罹患C3G(包括C3GN及DDD二者)之患者中的功效、安全性及耐受性之2期研究。入選患者將基於兩個因素分層：

1.C3GN或DDD，及

2.在隨機分組之前，已經接受腎移植或沒有腎移植。

患者隨後將隨機分組(1:1)以雙盲、安慰劑對照方式每天兩次接受30 mg化合物1或相匹配的安慰劑，持續26週。於該26-週雙盲期之後，所有患者將接受化合物1治療持續26-週的時間。

患者將基於經活檢證實的C3腎絲球病變(即，C3之染色比IgG、IgM、IgA及C1q之任何組合之染色大≥2個數量級)及基於白血球浸潤及/或毛細血管內皮細胞增生的發炎的證據來篩選入選。

篩選期將長達28天。篩選程序將包括書面知情同意書、個人背景、醫療歷史、藥療歷史、身體檢查及生命特徵、12-導聯ECG、育齡女性的血清驗孕測試、血清化學(包括血清肌酸酐)、血液學、尿液分析、尿蛋白:肌酸酐比(PCR)、病毒及TB篩選。若患者在過去的12週未進行腎活檢，則在給藥之前需要進行腎活檢。於開始研究藥物治療之前，將採集血液樣本以用於後來的測量來建立所有患者的基線資料：

1.C3、C3d、C3c、C3adesArg及C4；

2.C3腎炎因子；

3.C5、C5a、C5b-9、C5adesArg；

4.血清補體因子H及因子B；

5.血清病變蛋白(paraprotein)偵測；

6.補體因子H相關蛋白5 (CFHR5)突變

在第1天，滿足納入標準的患者將開始研究藥物治療。患者將每天兩次經口服用化合物1 30 mg或相匹配的安慰劑。治療期為52週(364天)。研究藥物將在早晨(較佳與食物一起)及在晚上(較佳與食物一起)(在早晨給藥之後約12小時)服用。在前26週接受安慰劑的患者將以雙盲交叉方式接受化

合物1。於364-天的治療期之後，所有患者將在無研究藥物治療下隨訪8週(56天)。

在第1天後研究就診，將採集血液及尿液樣本以用於安全性、功效及藥物動力學及生物標記測量。將通常在52-週治療期間及在8-週隨訪期結束時進行育齡女性的血清驗孕測試。將在整個研究期間進行身體檢查及生命特徵評估。將在整個研究過程期間週期性地評估與健康有關的生活品質，使用EQ-5D-5L及SF-36 v2調查。將分配研究藥物且將進行藥物問責。將在每次研究就診進行合併用藥及不良事件評估。將在以下的時間點進行隨訪腎活檢：

1.於26-週安慰劑對照治療期之後；

2.假如患者早早退出研究，及

3.於52-週治療期之後。

若患者在開始給藥時進行其他免疫抑制藥治療，則併用之免疫抑制劑治療之劑量可研究期間不增加。若患者的病症適合該治療，則此等其他藥物之治療可研究期間減少或停止。研究期間(主動治療期間或隨訪期間)可不增加新穎治療，除非患者的病症惡化至研究者認為該患者如此進行該新穎治療而將利益最大化的程度。此將被視為治療失敗。

基於血清肌酸酐增加至少50%(藉由在2週之後重複測量獲得證實)(其不另作解釋，例如，脫水、新藥)、或52-週治療期間蛋白尿自基線增加>3 g/g肌酸酐或增加至>8 g/g程度(藉由在2週之後重複測量獲得證實)的腎功能逐漸惡化的患者將退出研究的治療階段且在其醫生授權下進行治療。其等將留在研究中以進行隨訪及結果記錄。此等將被視作治療失敗。

對於核準入選青少年(12至17歲)的研究中心而言，化合物1或安慰劑

給藥將最初基於篩選時的體重進行且劑量將基於如下表中所顯示的化合物1血漿濃度來調整。

僅於12至17歲患者中，將在給藥前及第1天首次化合物1給藥之後的第0.5小時、第1小時、第2小時、第3小時、第4小時及第6小時採集血液樣本且血漿樣本將被送至該中心實驗室以用於迅速測測定化合物1及其在此等患者中之代謝產物。將基於如下表所顯示的AUC_{0-6}進行劑量調整。此等AUC_{0-6}臨限值係基於AAV的2期研究CL002_168之成年患者的平均化合物1血漿曝露(525 ng•hr/mL)及高於或低於該平均值的一個標準偏差(174 ng•hr/mL)計。

體重	**初始化合物1/安慰劑劑量**	**第1天時的化合物1血漿 AUC_{0-6}(ng•hr/mL)**	**化合物1劑量調整**
< 40 kg (88 lb)	10 mg，每天兩次	≥ 351	無
		< 351	增加劑量至20 mg，每天兩次
40-55 kg (88-121 lb)	20 mg，每天兩次	351至699	無
		< 351	增加劑量至30 mg，每天兩次
		> 699	增加劑量至10 mg，每天兩次
>55 kg (121 lb)	30 mg，每天兩次	≤ 699	無
		> 699	減少劑量至20 mg，每天兩次

患者將在篩選期間及第1天(基線)及第1週、第2週、第4週、第8週、第12週、第16週、第20週、第26週、第32週、第38週、第44週、第52週及第60週就診研究中心。

以化合物1或安慰劑進行之雙盲治療的持續時間：26週。

於雙盲治療期之後化合物1治療的持續時間：26週。

於研究藥物治療結束之後隨訪的持續時間：8週。

當已完成總共60週的訪問程序時，患者將退出該研究。將由研究者在

臨床試驗結束時(第60週)評估患者的病症及將按需要對所有患者提供適合的醫學治療照護標準。

患者人數

約44位罹患C3腎絲球病變的男性或女性患者將入選該研究。可替換掉於第26週就診之前退出的患者。

主要納入標準

1.經活檢證實的C3腎絲球病變(DDD或C3GN)，其中C3之染色比IgG、IgM、IgA及C1q之任何組合之染色大2個數量級，及存在基於在篩選之前12週內或在篩選期間採集的腎活檢中所觀察到的白血球浸潤或毛細血管內皮細胞增生的發炎的證據；腎移植的患者符合該研究；

2.血漿C5b-9超出中心實驗室之參考範圍的上限；

3.年齡至少18歲的男性或女性患者；在核準情況下，青少年(12-17歲)可入選；育齡女性患者可參與，只要期間使用適當的避孕即可，且持續至少研究完成之後的三個月；有育齡配偶的男性患者可參與該研究，只要其等在隨機分組之前至少6個月做過輸精管切除或假如期間使用適當的避孕即可，且持續至少研究完成之後的三個月；適當的避孕定義為導致每年小於1%的失敗率(雌激素及孕激素之組合[經口、陰道內或經皮]、或僅孕激素的激素避孕(經口、可注射或可植入)、子宮內裝置、子宮內激素釋放系統、雙側輸卵管閉塞、配偶輸精管切除或性慾節制)；

4.願意且能夠簽署書面知情同意書並遵守研究方案的要求；書面知情同意書應從法定監護人依針對12至17歲患者之地區法律或條例獲得；及

5.由研究者基於醫療歷史、身體檢查及臨床實驗室評估判斷為其他方面適合該研究。具有超出正常範圍的臨床實驗室值(除了彼等排除標準所指

定者外)及/或具有研究者判斷為非臨床顯著性的其他異常臨床發現之患者可進入該研究。

主要排除標準

1.懷孕或授乳；

2.蛋白尿>8 g/天(或>8 g/g肌酸酐)；

3.基於腎組織學，超過50%間質纖維化；

4.於給藥之前26週內使用艾庫組單抗；

5.二次C3疾病(例如，與感染有關的疾病)或與另一全身性或自體免疫疾病有關；

6.當前經歷透析或可能將要求在7天內透析；

7.於篩選之前5年內經歷或出現任何形式癌症，但不包括經切除之皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、或已完全切除且無局部復發或轉移證據的原位癌(諸如原位子宮頸癌或乳癌)；

8.陽性HBV、HCV、或HIV病毒篩選測試；

9.結核病的證據，其基於干擾素γ釋放分析(IGRA)、經結核菌素純化之蛋白衍生物(PPD)皮膚測試、或在篩選時或在篩選之前6週內進行的胸部放射照相；

10. 於開始給藥之前，WBC計數小於3500/uL，或嗜中性粒細胞計數小於1500/uL，或淋巴細胞計數小於800/uL；

11. 肝病的證據；於開始給藥之前，AST、ALT、鹼性磷酸酶、或膽紅素>3 x 正常範圍的上限；

12. 已知的對化合物1或非活性成分之過敏反應；

13. 在篩選之前30天內或在接受最後劑量之後5個半衰期內參與研

究性產品之任何臨床研究；及

14. 經歷或出現(依研究者意見)可使得患者處在研究參與之不可接受風險之任何醫學病症或疾病。

治療及觀察的持續時間

將於第1天之前在一段不超過28天的時間內篩選患者。治療期為52週(364天)且所有患者將在給藥期之後持續8週(56天)。

在可能程度上，被認為與研究藥物有關且出院時持續的任何不良事件將隨訪直至解決或直到作出未解決事件穩定的判定。將由研究者在臨床試驗結束時評估患者的病症及將視需要對所有患者提供適當的醫學治療照護標準。

安全性評估

安全性評估包括不良事件、身體檢查異常、生命特徵、及臨床實驗室測試(包括血液化學、血液學及尿分析)。

功效評估

功效評估包括：

1.確定針對疾病活性及長期性的C3G組織學指數(CHI)之腎組織學；

2.eGFR，其藉由腎病飲食改良(MDRD)公式自血清肌酸酐來算得；

3.第一晨尿PCR；

4.第一晨尿MCP-1:肌酸酐比；

5.EQ-5D-5L及SF-36 v2。

藥物動力學評估

將依時間及事件表測定血漿中化合物1及代謝產物之濃度。

藥效動力學標記物

將依時間及事件表採集血漿/血清樣本以用於藥效動力學標記物測量，包括(例如)補體片段、及炎性細胞激素及趨化細胞素含量。亦將依時間及事件表採集尿液樣本以進行生物標記評估，包括(例如)補體片段、sCD163、及炎性細胞素及趨化細胞素含量。

腎組織學

對於資格性評估而言，腎活檢樣本將藉由針對C3及免疫球蛋白之免疫螢光染色來評估。患者必須罹患經活檢證實的C3腎絲球病變(DDD或C3GN)，其中C3之染色比IgG、IgM、IgA及C1q之任何組合之染色大≥2個數量級，及存在基於在篩選之前12週內或在篩選期間採集的腎活檢中所觀察到的白血球浸潤或毛細血管內皮細胞增生的發炎的證據。

所有腎活檢亦將基於蘇木素-伊紅(H&E)染色、過碘酸-雪夫氏(PAS)染色、三色及Jones六胺銀染色來分析。此等腎活檢將由對治療分配單盲的中心讀者從載玻片或高解析電子影像來評估。

該中心讀者將確定疾病活性及長期性的程度。

統計方法

個人背景及基線特徵

進入研究時的所有患者基線特徵及個人背景資料(年齡、性別、種族、民族、體重、身高、身體質量指數、病毒測試結果、C3腎絲球病變疾病持續時間(從基於腎活檢的首次診斷的時間算起)、eGFR、蛋白尿(PCR)、補體標記物含量、尿液MCP-1:肌酸酐比、身體檢查異常、醫療歷史、以往(在6個月的篩選中)及合併用藥)(包括針對C3腎絲球病變之其他治療)將由研究中心及患者編號列出，且亦將進行概述。

功效分析

主要功效終點為從基線至第26週之針對疾病活性的C3G組織學指數(CHI)的變化百分比。化合物1組及安慰劑組將依ANCOVA以治療組及隨機化層(C3GN或DDD、及是否腎移植)作為因子及以基線作為協方差進行比較。將針對化合物1與安慰劑對照組之間的差異估計點估計及對應之95%置信區間。

因為安慰劑組將在研究的第二個26週期間接受化合物1，故安慰劑對照組從第26週至第52週的CHI變化將與該組從基線至第26週的變化進行比較。該分析將藉由成對t檢驗法進行。將針對第二個26週(化合物1治療)與第一個26週(安慰劑治療)之間的差異估計點估計及對應之95%置信區間。

亦將在安慰劑對照組中使用與主要功效終點所述相似的方法將自基線至第52週的CHI變化及自基線至第26週的變化進行比較。

其他功效終點包括：

1.整個安慰劑對照的26-週治療期間針對疾病長期性的CHI自基線的變化百分比；

2.整個安慰劑對照的26-週治療期間eGFR自基線的變化及變化百分比；

3.整個安慰劑對照的26-週治療期間尿液PCR自基線的變化百分比；

4.整個安慰劑對照的26-週治療期間尿液MCP-1:肌酸酐比自基線的變化百分比；

5.整個安慰劑對照的26-週治療期間EQ-5D-5L及SF-36 v2(域及組分評分)自基線的變化。

將使用混合效應重複測量模型(MMRM)以治療組、就診、就診治療交互作用及隨機化層(C3GN或DDD、及是否腎移植)作為因子及以基線作為

協方差分析連續變數(包括eGFR、尿液PCR、尿液MCP-1:肌酸酐比、EQ-5D-5L及SF-36 v2)。患者將被視作整個就診期間的重複測量單元。將針對跨26週化合物1組與對照組之間的差異使用與模型的簡單對比來估計點估計及對應之95%置信區間。類似於主要終點，將安慰劑組之第二個26週與第一個26週進行比較。

亦將評估8-週隨訪期間功效參數之變化及變化百分比以確定無治療效應。

將報告替代補體路徑活化之標記物自基線的變化。

將計算各功效終點之描述統計學。對於連續變數，將計算數值、平均值、中值、範圍、標準偏差、標準誤差及95%置信區間。將計算尿液PCR及MCP-1:肌酸酐及沒有出現常態分佈狀態的其他量度的幾何平均值。

安全性分析

安全性終點包括：

1.治療中出現的嚴重不良事件、不良事件及因不良事件的退出之患者發生率；

2.所有安全性實驗室參數自基線的變化及自基線的位移；

3.生命特徵自基線的變化。

隨機分組並接受至少一種劑量的研究藥物之所有患者將包含於安全性群組中。

所有臨床安全性及耐受性資料將依治療組及患者列出，且將依治療組概述。

所有報告的不良事件將使用MedDRA進行編號且依系統器官分類、首選術語及逐字術語列出。

將列出治療中出現的不良事件且依治療組藉由系統器官分類、藉由關聯性及藉由最大嚴重度進行概述。

治療中出現的嚴重不良事件及導致退出的不良事件將依治療組進行概述。

個別生命特徵及生命特徵自基線的變化將依治療組、患者及研究就診列出，且依治療組概述。

將依治療組、患者及研究就診列出實驗室資料(實際值及自基線的變化)。將標出異常實驗室值。亦將依治療組及研究就診概述實驗室資料。將藉由研究就診產生針對實驗室參數的位移之位移表。

藥物動力學及藥效動力學標記物分析

將在整個研究過程期間採集血漿樣本以確定化合物1(及代謝產物)之PK概況。將列出化合物1(及代謝產物)之個別血漿濃度，作圖，且以描述及圖形方式概述。將基於在樣本採集之時的血漿化合物1濃度與研究藥物之最近給藥之投藥時間的關係來計算PK參數。亦可計算大量代謝產物之PK參數。

將概述血漿及尿液PD標記物且可使用類似於功效參數的方法進行分析。以下參數將於(可能的情況下)12-17歲患者中確定：

Cmax　最大血漿濃度

tmax 最大血漿濃度的時間

AUC_{0-6}　從第1天的時間0至第6小時之血漿濃度-時間曲線下面積

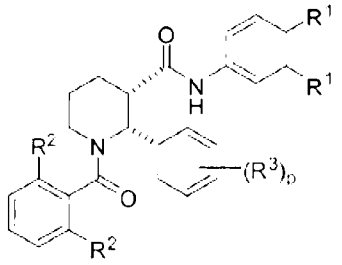
Cmin 第1天後就診的低谷水平血漿濃度

將評估PK參數與基於eGFR之腎功能之間的關係。該資料亦可用於評估化合物1治療的PK/PD關係。對此，尿液PCR、eGFR、尿液MCP-1:肌酸酐比及其他生物標記物自基線的變化及/或變化百分比可用作PD標記物。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種具有式(Ie)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療罹患或易罹患補體3腎絲球病變人之藥物，



(Ie)

其中

各R^1獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^c$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^bC(O)R^a$、$-NR^bC(O)_2R^c$、$-NR^aC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-OR^a$及$-S(O)_2NR^aR^b$組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五或六員環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；且視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六-員碳環狀環；

各R^2獨立地選自由鹵素、-CN、$-R^f$、$-CO_2R^d$、$-CONR^dR^e$、$-C(O)R^d$、$-OC(O)NR^dR^e$、$-NR^eC(O)R^d$、$-NR^eC(O)_2R^f$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dC(O)NR^dR^e$、$-NR^dR^e$、$-OR^d$及$-S(O)_2NR^dR^e$組成之群；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五或六

員環；各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群，且其中R^d、R^e及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、-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及-$NHCH_2R^j$組成之群；其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五或六員環且視情況經一或兩個側氧基(oxo)取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

p為0、1或2。

【第2項】

如請求項1之用途，其中

各R^1獨立地選自由鹵素、-CN、-R^c、-NR^aR^b及-OR^a組成之群；其中各R^a及R^b獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合形成吡咯啶環；各R^c獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基組成之群且其中R^a、R^b及R^c之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及視情況，當兩R^1取代基位於相鄰原子上時，組合形成稠合五或六員碳環狀環；

各R^2獨立地選自由鹵素、$-R^f$及$-OR^d$組成之群；其中各R^d獨立地選自氫、C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基，各R^f獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基及雜芳基組成之群，且其中R^d及R^f之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、羥基、甲基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；

各R^3獨立地選自由鹵素、$-R^i$、$-CO_2R^g$、$-CONR^gR^h$、$-NR^hC(O)R^g$、$-NR^hC(O)_2R^i$、$-NR^gR^h$、$-OR^g$、$-X^4-R^j$、$-X^4-NR^gR^h$、$-X^4-CONR^gR^h$、$-X^4-NR^hC(O)R^g$、$-NHR^j$及$-NHCH_2R^j$組成之群，其中X^4為C_{1-4}伸烷基；各R^g及R^h獨立地選自氫、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{1-8}鹵烷基，或當連接至相同氮原子時可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員之五或六員環且視情況經一或兩個側氧基取代；各R^i獨立地選自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基組成之群；及各R^j係選自由C_{3-6}環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之群，且其中R^g、R^h、R^i及R^j之脂族及環狀部分視情況進一步經一至三個鹵素、甲基、CF_3、羥基、胺基、烷胺基及二烷胺基取代；及

p為1。

【第3項】

如請求項1之用途，其中

各R^1獨立地選自由C_{1-8}烷基及C_{1-8}鹵烷基組成之群；

各R^2獨立地選自由鹵素及C_{1-8}烷基組成之群。

各R^3為$-NR^gR^h$，其中各R^g及R^h獨立地選自氫及C_{3-6}環烷基；及

p為1。

【第4項】

如請求項1之用途，其中

各R^1獨立地選自由C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基組成之群；

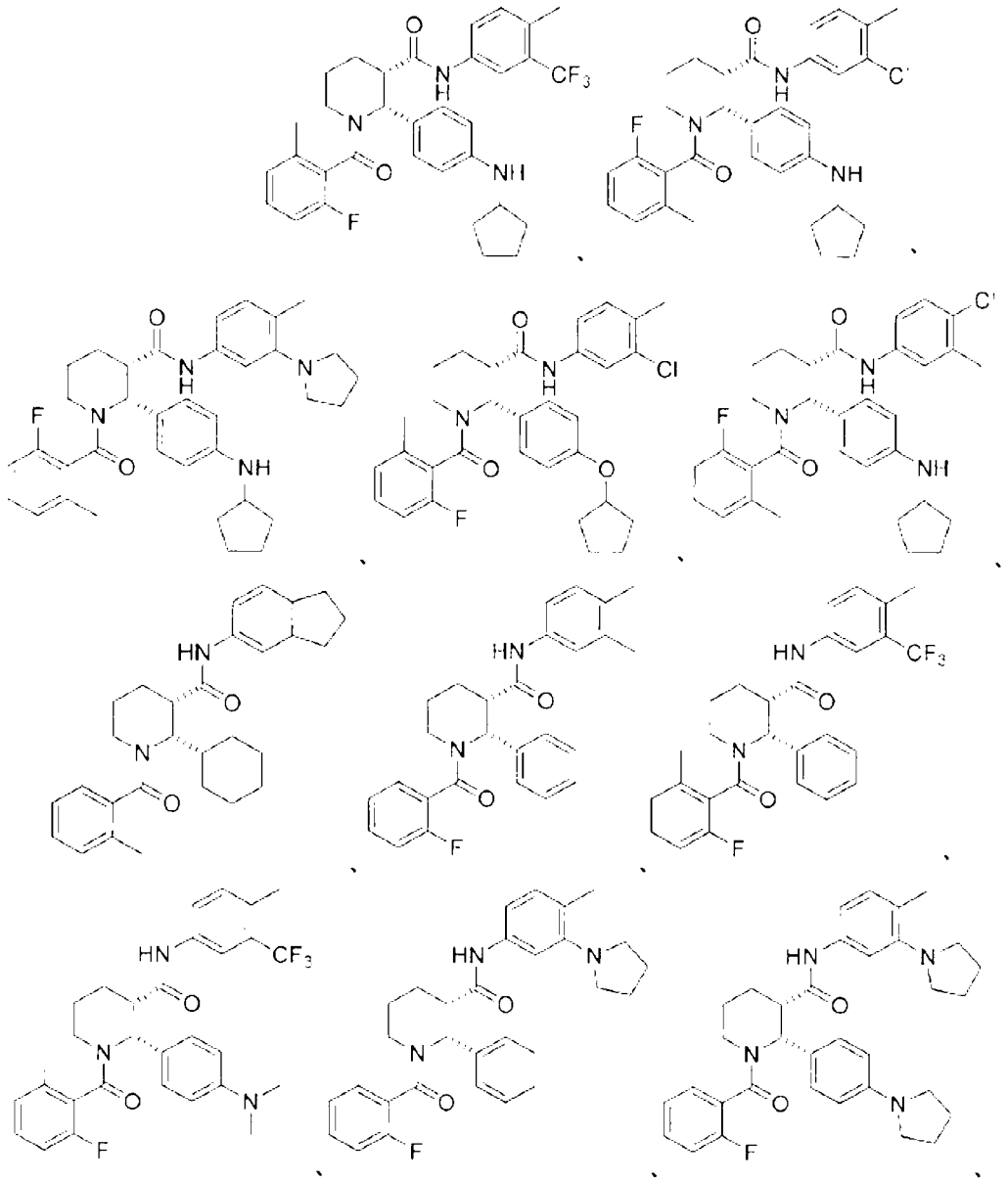
各R^2獨立地選自由鹵素及C_{1-3}烷基組成之群；

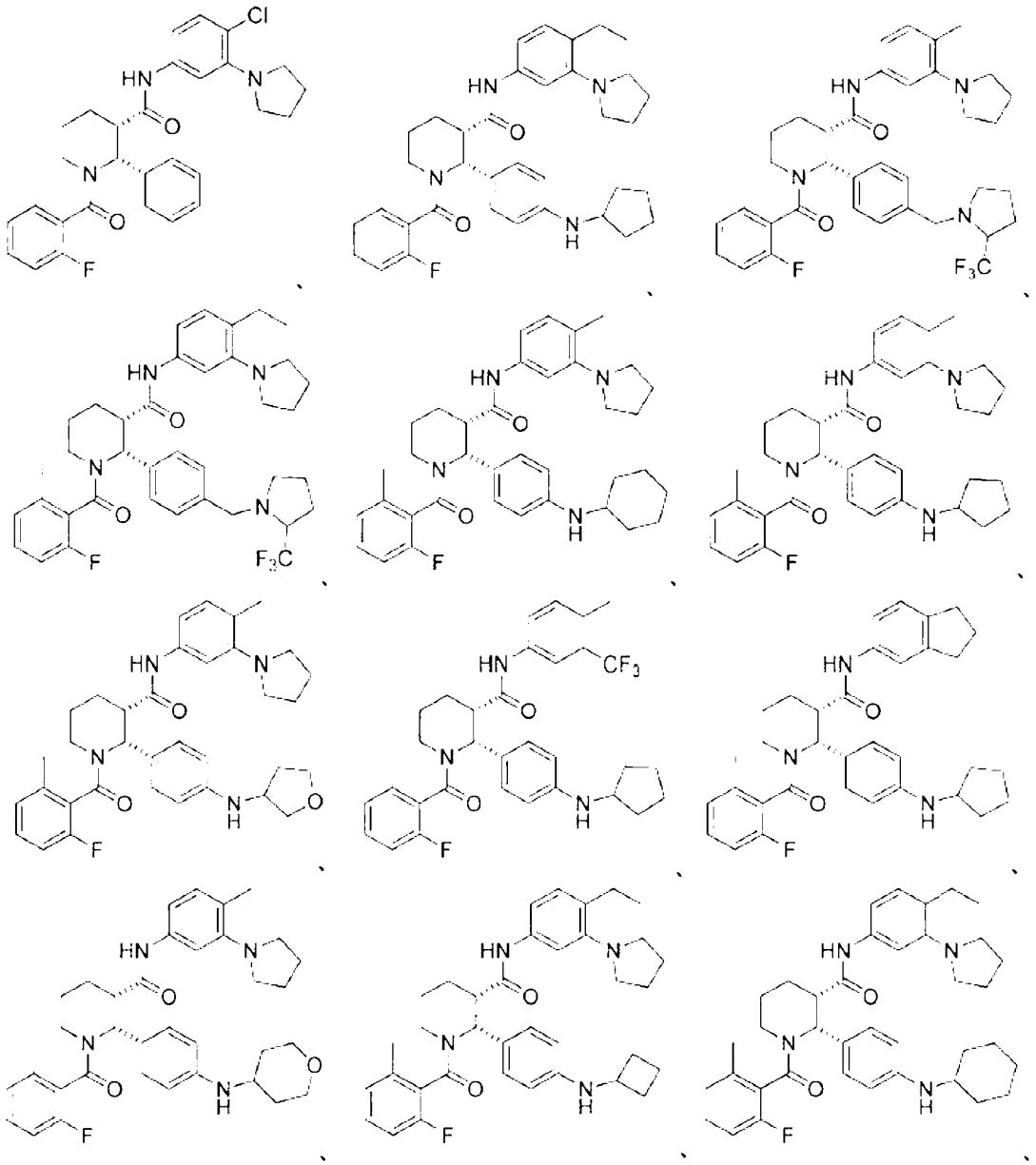
各R^3為$-NR^gR^h$，其中各R^g及R^h獨立地選自氫及C_{4-6}環烷基；及

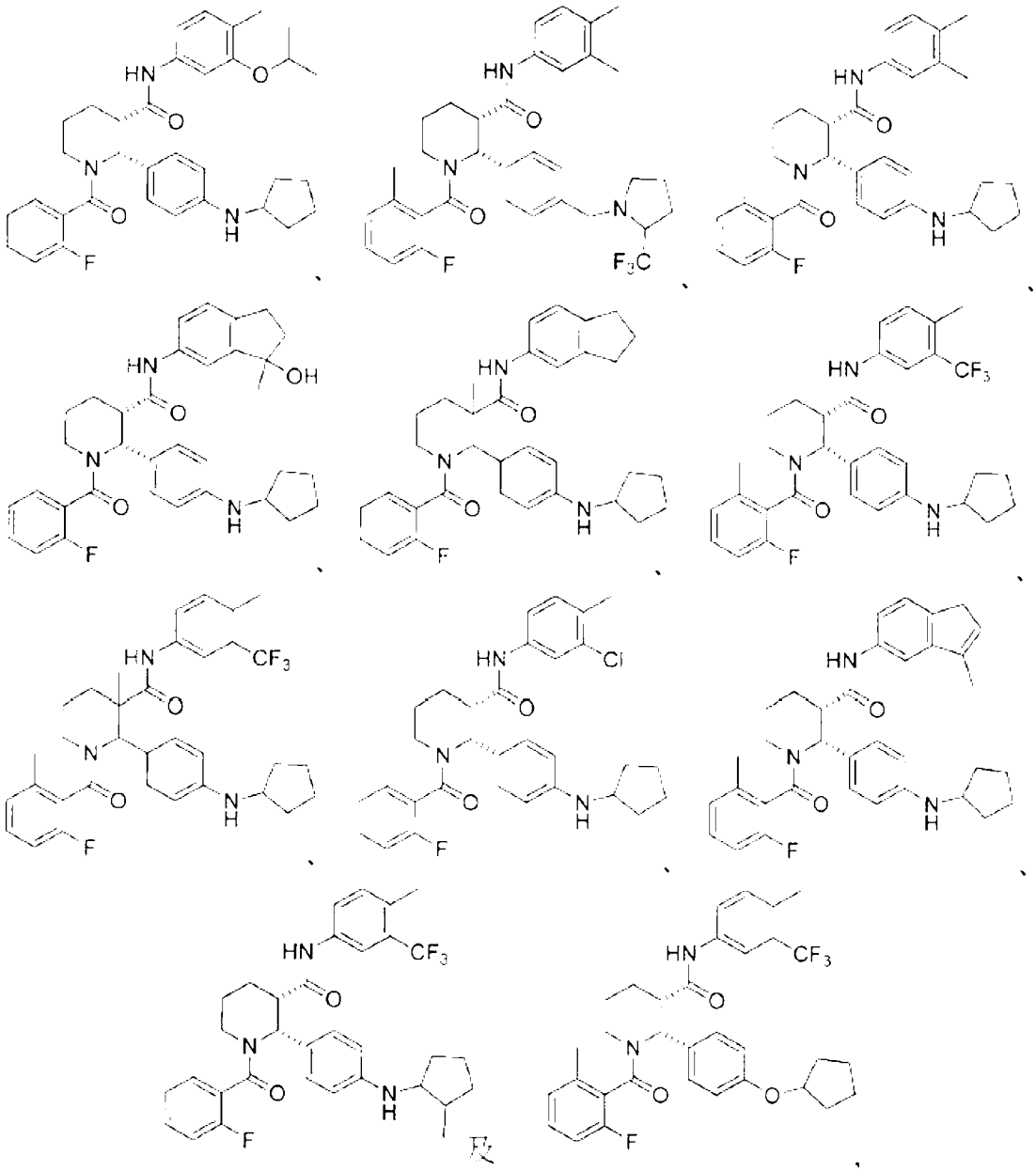
p為1。

【第5項】

如請求項1之用途，其中該化合物係選自由以下組成之群：



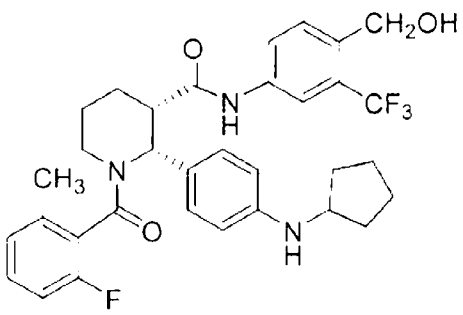




或其醫藥上可接受之鹽。

【第6項】

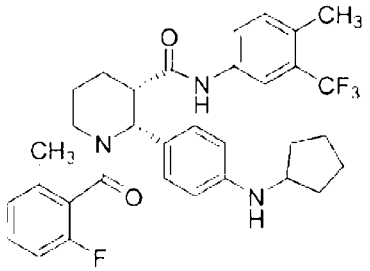
如請求項1之用途，其中該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

【第7項】

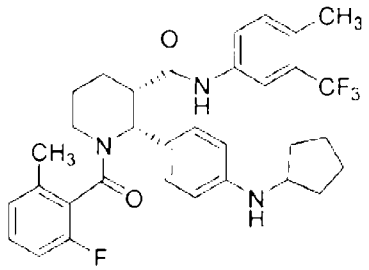
如請求項1至5中任一項之用途，其中該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽。

【第8項】

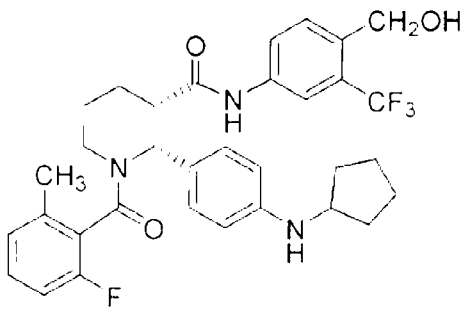
一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於減慢罹患或易罹患C3腎絲球病變人之估計腎絲球過濾率(eGFR)之衰減速率之藥物：



。

【第9項】

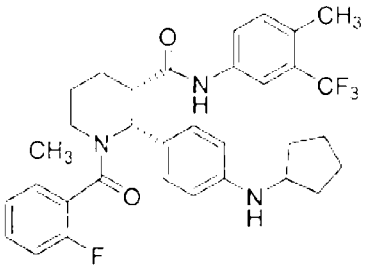
一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於減慢罹患或易罹患C3腎絲球病變人之估計腎絲球過濾率(eGFR)之衰減速率之藥物：



。

【第10項】

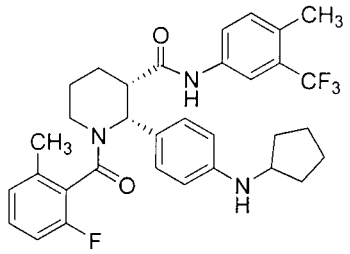
一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之腎絲球發炎之藥物：



。

【第11項】

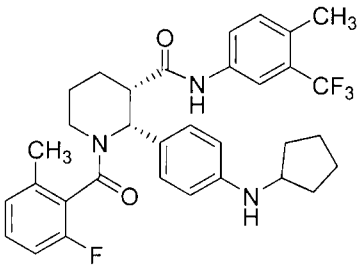
一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於消除罹患或易罹患C3腎絲球病變人之腎絲球毛細血管內皮細胞增生(endocapillary proliferation)之藥物：



。

【第12項】

一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之腎絲球發炎巨噬細胞之藥物：

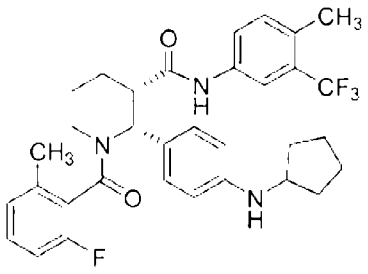


。

【第13項】

一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用

於減少罹患或易罹患C3腎絲球病變人之蛋白尿之藥物：



。

【第14項】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該人罹患補體3腎絲球腎炎。

【第15項】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該人罹患進行性補體3腎絲球腎炎。

【第16項】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該人在腎移植之後罹患復發性補體3腎絲球腎炎。

【第17項】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該人罹患密度沉積病(dense deposit disease)。

【第18項】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該補體3腎絲球病變係其他治療法難治的(refractory)。

【第19項】

如請求項1至18中任一項之用途，其中該人具有免疫抑制藥難治疾病(refractory disease)。

【第20項】

如請求項1至19中任一項之用途，其中該人具有利妥昔單抗

(rituximab)、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、他克莫司(tacrolimus)及類固醇中一或多者的難治疾病。

【第21項】

如請求項1至20中任一項之用途，其中該人呈現改善與健康相關的生活品質。

【第22項】

如請求項21之用途，其中該與健康相關的生活品質係基於Short Form-36第2版(SF-36 v2)或EuroQOL-5D-5L(EQ-5D-5L)評估。

【第23項】

如請求項1至22中任一項之用途，其中該藥物係每天投與兩次。

【第24項】

如請求項1至22中任一項之用途，其中該藥物係一天投與一次。

【第25項】

如請求項1至22中任一項之用途，其中該藥物係經口投與。

【第26項】

如請求項1至22中任一項之用途，其中該人每天兩次接受含有30 mg該化合物的藥物。

【第27項】

如請求項1至22中任一項之用途，其中該人每天兩次接受含有20 mg該化合物的藥物。

【第28項】

如請求項1至22中任一項之用途，其中該人每天兩次接受含有10 mg該化合物的藥物。

【第29項】

如請求項1至28中任一項之用途，其中該人具有補體因子H相關蛋白5(CFHR5)突變。

【第30項】

如請求項1至29中任一項之用途，其中該人接受治療12週。

【第31項】

如請求項1至29中任一項之用途，其中該人接受治療26週。

【第32項】

如請求項1至29中任一項之用途，其中該人接受治療52週。

【第33項】

如請求項1至29中任一項之用途，其中該人接受長期治療。

【第34項】

如請求項1至33中任一項之用途，其中該藥物係與治療有效量之一或多種另外治療劑組合使用。

【第35項】

如請求項34之用途，其中該一或多種另外治療劑係選自免疫抑制藥、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、1型血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)及腎上腺皮質類固醇。

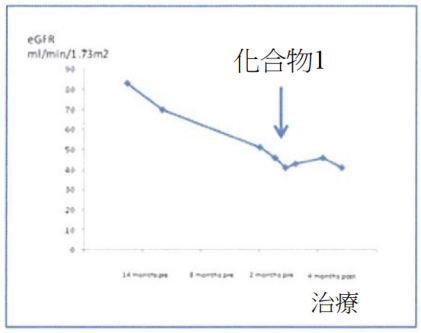
【第36項】

如請求項34之用途，其中該一或多種另外治療劑係選自由以下組成之群：環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、利妥昔單抗、艾庫組單抗(eculizumab)、他克莫司、貝利木單抗(belimumab)、OMS721、ACH-4471、AMY-101、Acthar Gel、SAND-5、促皮質素、CDX-1135、雷米普利(ramipril)、培哚

普利(perindopril)、賴諾普利(lisinopril)、培哚普利精胺酸、卡托普利(captopril)、螺普利(spirapril)、喹那普利(quinapril)、依那普利(enalapril)、咪達普利(imidapril)、福辛普利(fosinopril)、佐芬普利(zofenopril)、貝那普利(benazepril)、群多普利(trandolapril)、維拉帕米(verapamil)、、氨氯地平(amlodipine)、P-003、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、莫昔普利(moexipril)、替莫普利(temocapril)、氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、替米沙坦(telmisartan)、奧美沙坦(olmesartan)、纈沙坦(valsartan)、阿奇沙坦(azilsartan)、替米沙坦(telmisartan)、非馬沙坦(fimasartan)、EMA-401、阿奇沙坦酯鉀(azilsartan medoxomil potassium)、斯帕森坦(sparsentan)、坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、TRV-027、氯沙坦鉀、YH-22189、阿奇沙坦三甲基乙醇胺、阿利沙坦酯(allisartan isoproxil)及依普羅沙坦(eprosartan)。

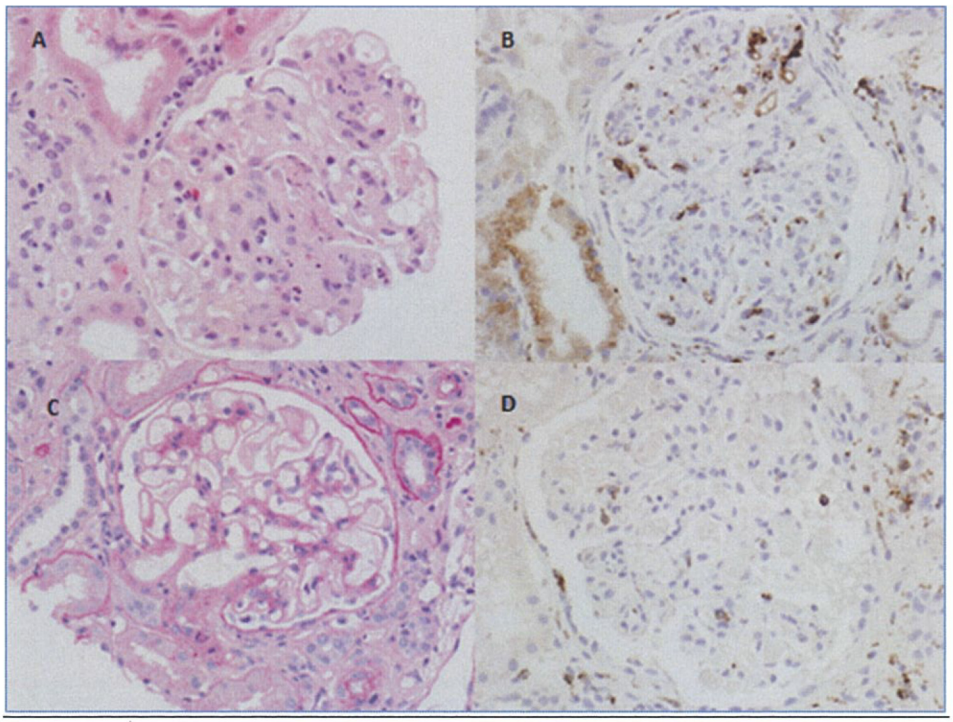
【發明圖式】

表示在用化合物1治療之前及之後的患者的評估之腎絲球過濾率(eGFR)。



【圖1】

表示用化合物1治療之後的組織病理學改善。



【圖2】