



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/451 (2020.08); A61K 31/454 (2020.08); A61K 31/517 (2020.08); A61K 31/551 (2020.08); A61P 13/00 (2020.08); A61P 13/12 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2018129378, 12.01.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.01.2017

Дата регистрации:
11.02.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.01.2016 US 62/278,788;
19.01.2016 US 62/280,346;
08.06.2016 US 62/347,450;
21.09.2016 US 62/397,527

(43) Дата публикации заявки: 14.02.2020 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 11.02.2021 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.08.2018

(86) Заявка РСТ:
US 2017/013132 (12.01.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/123716 (20.07.2017)

Адрес для переписки:
101000, Москва, ул. Мясницкая, 13, стр. 5, ООО
"Союзпатент"

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ С3-ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способам лечения человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающим введение человеку

(51) МПК
*A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)*

(72) Автор(ы):
БЕККЕР, Петрус (US)

(73) Патентообладатель(и):
КЕМОСЕНТРИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2013172347 A1, 04.07.2013. Le Quintrec et al. "Eculizumab for Treatment of Rapidly Progressive C3 Glomerulopathy", American Journal of Kidney Diseases, 2014, Vol. 65, No. 3, P. 484-489. Hong Xiao et al. "C5a Receptor (CD88) Blockade Protects against MPO-ANCA GN", Journal of the American Society of Nephrology, 2013, Vol. 25, No. 2, P. 225-231.
(см. прод.)

RU 2742888 C2

RU 2742888 C2

(56) (продолжение):
US 2012225056 A1, 06.09.2012. US 2010104558 A1, 29.04.2010. RU 2197288 C2, 27.01.2003.

эффективного количества антагониста C5aR. 6 н.
и 26 з.п. ф-лы, 2 пр., 2 табл., 2 ил.

R U
2 7 4 2 8 8 8

C 2



(19) RU (11) 2 742 888⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/451 (2020.08); *A61K 31/454* (2020.08); *A61K 31/517* (2020.08); *A61K 31/551* (2020.08); *A61P 13/00* (2020.08); *A61P 13/12* (2020.08)

(21)(22) Application: 2018129378, 12.01.2017

(24) Effective date for property rights:

12.01.2017

Registration date:
11.02.2021

Priority:

(30) Convention priority:
14.01.2016 US 62/278,788;
19.01.2016 US 62/280,346;
08.06.2016 US 62/347,450;
21.09.2016 US 62/397,527

(43) Application published: 14.02.2020 Bull. № 5

(45) Date of publication: 11.02.2021 Bull. № 5

(85) Commencement of national phase: 14.08.2018

(86) PCT application:
US 2017/013132 (12.01.2017)

(87) PCT publication:
WO 2017/123716 (20.07.2017)

Mail address:
101000, Moskva, ul. Myasnitskaya, 13, str. 5, OOO
"Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):

BEKKER, Petrus (US)

(73) Proprietor(s):

KEMOSENTRIKS, INK. (US)

R U
2 7 4 2 8 8 8
C 2

(54) METHOD OF TREATING C3-GLOMERULOPATHY

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to methods of treating a human suffering or susceptible to C3-glomerulopathy, comprising administering to a human

an effective amount of a C5aR antagonist.

EFFECT: method of treating C3-glomerulopathy is proposed.

32 cl, 2 ex, 2 tbl, 2 dwg

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к способу лечения человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, путем введения эффективного количества антагониста C5aR, имеющего формулу (I).

5 Уровень техники

С3-гломерулопатия (C3G) является редким заболеванием почек (распространенность C3G оценивается в 2-3 на 1000000 человек). C3G характеризуется отложением белка, известного как С3 (компонент системы комплемента) в фильтрационных единицах (клубочках) почки, что указывает на участие комплемента в повреждении почек. С3-

10 гломерулопатия характеризуется альтернативной активацией системы комплемента, связанной с отложением С3 в клубочках. Существуют две формы заболевания: болезнь плотных депозитов (БПД, ранее называемая мембранопролиферативным гломерулонефритом [МПГН] типа II) и С3-гломерулонефрит (C3GN, ранее называемый идиопатическим МПГН). У этих пациентов были описаны генетические поражения,

15 приводящие к нарушению регуляции системы комплемента, включая мутации фактора комплемента Н (CFH). Пациенты с С3-гломерулопатией часто имеют высокую протеинурию и прогрессирующее ухудшение функции почек. Не существует одобренного лечения пациентов с С3-гломерулопатией, включая C3GN. Без лечения C3G неизменно приводит к почечной недостаточности, и пересадка почки часто является единственным

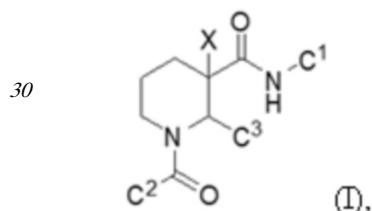
20 вариантом лечения. Даже после трансплантации новая почка часто выходит из строя из-за рецидива заболевания.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающему введение человеку эффективного

25 количества антагониста C5aR.

В одном варианте осуществления антагонист C5aR представляет собой соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль,



в которой

35 C¹ - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R¹;

C² - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R²;

40 C³ - выбран из группы, состоящей из C₃₋₈ циклоалкила и фенила, и каждый C³ необязательно замещен 1-3 заместителями R³;

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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,

45 -OR^a и -S(O)₂NR^aR^b; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов,

выбранных из N, O или S; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈-алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, арила и

гетероарила, и где алифатические и циклические части R^a, R^b и R^c могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино; и, когда два заместителя R¹ находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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 и -S(O)₂NR^dR^e; где каждый R^d и R^e независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому

же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

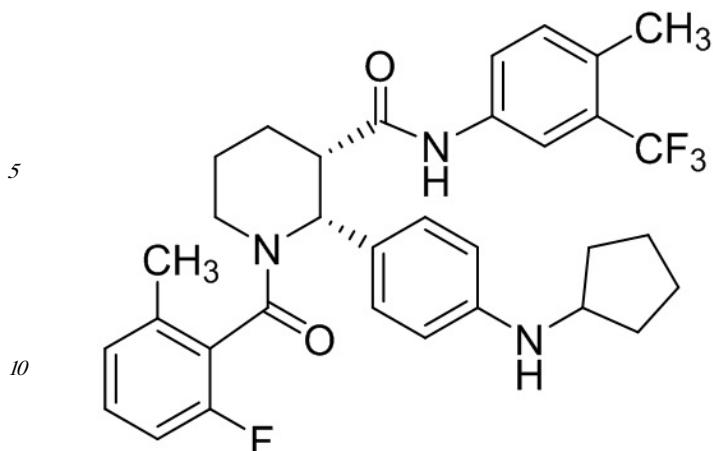
гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^d, R^e и R^f могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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 и -NHCH₂R^j,

где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, пирролинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофурина и тетрагидропирина, и где алифатические и циклические части R^g, R^h, Rⁱ и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF₃, гидрокси, амино, алкиламин- и диалкиламино; и X представляет собой водород или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления антагонист C5aR представляет собой соединение, имеющее формулу:



Краткое описание фигур

На фигуре 1 показана скорость клубочковой фильтрации пациента (СКФ) до и после терапии соединением 1.

На фигуре 2 показано гистопатологическое улучшение после терапии соединением 1.

1. Осуществление изобретения

Сокращения и определения

Термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий обозначенное число атомов углерода (то есть С1-8 означает наличие от одного до восьми атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и тому подобное. Термин «алкенил» относится к ненасыщенной алкильной группе, имеющей одну или несколько двойных связей. Аналогично, термин «алкинил» относится к ненасыщенной алкильной группе, имеющей одну или несколько тройных связей. Примеры таких ненасыщенных алкильных групп включают винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3- (1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологии и изомеры. Термин «циклоалкил» относится к углеводородным кольцам с указанным числом атомов в кольце (например, С3-6-циклоалкил), которые являются полностью насыщенными или имеют не более одной двойной связи между вершинами кольца. «Циклоалкил» также относится к бициклическим и полициклическим углеводородным кольцам, таким как, например, бицикло [2.2.1] гептан, бицикло [2.2.2] октан и т.д. Термин «гетероциклоалкил» относится к циклоалкильной группе, которая содержит от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы могут быть неизбежно окислены, и атом (ы) азота могут быть неизбежно кватернизированы. Гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиrolактам, валеролактам, имидазолидинон, гидантонин, диоксолан, фталимид, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S, S-оксид, пиперазин, пиран, пиридин, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин и тому подобное. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через кольцевой углерод или гетероатом.

Термин «алкилен» сам по себе или как часть другого заместителя означает двухвалентный радикал, полученный из алкана, примером которого может служить

-CH₂CH₂CH₂CH₂- . Обычно алкильная (или алкиленовая) группа имеет от 1 до 24 атомов углерода, в настоящем описании предпочтительными являются группы, имеющие 10 или менее атомов углерода. «Низший алкил» или «низший алкилен» представляет собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно имеющую 5 четыре или менее атомов углерода. Аналогично, «алкенилен» и «алкинилен» относятся к ненасыщенным формам «алкилена», имеющим двойные или тройные связи, соответственно.

Термин «гетероалкил» сам по себе или в сочетании с другим термином означает, если не указано иное, стабильную прямую или разветвленную цепь, или циклический 10 углеводородный радикал или их комбинации, состоящие из указанного количества атомов углерода и от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N, Si и S, и где атомы азота и серы могут быть окислены, а гетероатом азота может быть кватернизирован. Гетероатом(ы) O, N и S могут быть помещены в любое 15 внутреннее положение гетероалкильной группы. Гетероатом Si может быть помещен в любое положение гетероалкильной группы, включая положение, при котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Примеры включают -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, 20 -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ и -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Вплоть до двух гетероатомов могут быть последовательными, такими как, например, -CH₂-NH-OCH₃ и -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Аналогично, термины «гетероалкенил» и «гетероалкинил» сами по себе или в сочетании с другим термином означают, если не указано иное, алкенильную группу или алкинильную группу, соответственно, которая содержит указанное количество атомов углерода и имеет от одного до трех 25 гетероатомов, выбранных из O, N, Si и S, и где атомы азота и серы необязательно окислены, а гетероатом азота необязательно кватернизирован. Гетероатом(ы) O, N и S могут быть помещены в любое внутреннее положение гетероалкильной группы.

Термин «гетероалкилен» сам по себе или как часть другого заместителя означает двухвалентный радикал, насыщенный или ненасыщенный, или полиненасыщенный, 30 полученный из гетероалкила, примерами которого могут служить -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- и

-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂- , -OCH₂CH=CH, -CH₂CH=C(H)CH₂OCH₂- и -SCH₂C₃S. Для гетероалкиленовых групп гетероатомы могут также занимать один или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и тому подобное).

Термины «алкокси», «алкиламино» и «алкилтио» (или тиоалкокси) используются в их общепринятоом смысле и относятся к тем алкильным группам, присоединенным к остальной части молекулы через атом кислорода, аминогруппу или атом серы, 40 соответственно. Кроме того, для диалкиламиногрупп алкильные части могут быть одинаковыми или различными и также могут быть объединены с образованием 3-7-членного кольца с атомом азота, к которому присоединена каждая. Соответственно, группу, представленную как -NR^aR^b, подразумевают как включающую пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, азетидинил и тому подобное.

45 Термины "галогено" или "атом галогена" сами по себе или как часть другого заместителя означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода. Кроме того, термины, такие как "галогеноалкил", подразумевают как включающие моногалогеноалкил и полигалогеноалкил. Например, термин «C₁₋₄ галогеналкил»

подразумеваются как включающий трифторметил, 2,2,2-трифтторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил, дифторметил и тому подобное.

Термин «арил» означает, если не указано иное, полиненасыщенную, обычно ароматическую углеводородную группу, которая может быть одним кольцом или 5 несколькими кольцами (до трех колец), которые слиты или связаны ковалентно. Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом (ы) азота необязательно кватернизован.

Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через 10 гетероатом. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и дифенил, тогда как неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пирамидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензоксазолил, изобензофурил, изоиндолил, 15 индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопирамидинил, пиразолопирамидинил, имидазопиридины, бензотиаксолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и тому подобное. Заместители для каждой из вышеуказанных 20 арильных и гетероарильных кольцевых систем выбирают из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

Для краткости термин «арил» при использовании в сочетании с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, арилалкил) включает как арильные, так и гетероарильные кольца, как определено выше. Таким образом, термин «арилалкил» 25 означает те радикалы, в которых арильная группа присоединена к алкильной группе (например, бензил, фенетил, пиридилметил и тому подобное).

Вышеуказанные термины (например, «алкил», «арил» и «гетероарил») в некоторых вариантах осуществления включают как замещенные, так и незамещенные формы указанного радикала. Предпочтительные заместители для каждого типа радикала 30 приведены ниже. Для краткости термины арил и гетероарил будут относиться к замещенным или незамещенным вариантам, как указано ниже, тогда как термин «алкил» и связанные с ним алифатические радикалы означают незамещенные варианты, если не указано, что она замещена.

Заместителями алкильных радикалов (включая группы, часто называемые алкиленом, 35 алкенилом, алкинилом и циклоалкилом) могут быть различные группы, выбранные из: -галогена, -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)₂R', -NH-C(NH₂) = NH,
-NR'C(NH₂) = NH, -NH-C(NH₂) = NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN
40 и

-NO₂ в количестве от нуля до (2 m'+1), где m' - общее число атомов углерода в таком радикале. R', R'' и R''' каждый независимо относится к водороду, незамещенному C₁₋₈ алкилу, незамещенному гетероалкилу, незамещенному арилу, арилу, замещенному 1-3 45 галогенами, незамещенным C₁₋₈ алкилом, C₁₋₈ алкокси или C₁₋₈ тиоалкокси групп или незамещенных арил-C₁₋₄ алкильных групп. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, их можно объединить с этим атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, -NR'R'' означает 1-пирролидинил и 4-

морфолинил. Термин «ацил», используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильному радикалу, в котором два заместителя на углероде, который ближе всего к точке присоединения к радикалу, заменен заместителем = O (например, -C(O)CH₃,

⁵ -C(O)CH₂CH₂OR' и тому подобное).

Аналогично, заместители для арильной и гетероарильной групп варьируют и обычно выбирают из: -галогена, -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)₂R', -NR'-C(O)NR''R'',

¹⁰ -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', S(O)₂NR'R'',

-NR'S(O)₂R'', -N₃, перфтор(C₁-C₄)алкокси и перфтор(C₁-C₄)алкил в количестве в

интервале от нуля до суммарного числа открытых валентностей на ароматической кольцевой системе; и где R', R'' и R''' независимо выбраны из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆

¹⁵ циклоалкила, C₂₋₈ алкенила, C₂₋₈ алкинила, незамещенного арила и гетероарила,

(незамещенного арила) -C₁₋₄ алкила, и незамещенного арилокси-C₁₋₄ алкила. Другие подходящие заместители включают каждый из вышеописанных заместителей арила, присоединенных к кольцевому атому через алкиленовую цепь из 1-4 атомов углерода.

Два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут ²⁰ быть необязательно замещены заместителем, представленным формулой: -TC(O)-(CH₂)q-U-, где T и U независимо представляют собой -NH-, -O-, -CH₂- или одинарную связь, а q представляет собой целое число от 0 до 2.

Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно замещены заместителем, представленным формулой: ²⁵ -A-(CH₂)_r-B-, где A и B независимо представляют собой

-CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- или одинарную связь, а r представляет собой целое число от 1 до 3. Одна из одинарных связей нового сформированного кольца может быть необязательно заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя ³⁰ на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно замещены заместителем, представленным формулой: -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, где s и t независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, и X представляет собой -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- или -S(O)₂NR'- . Заместитель R' в -NR'- и -S(O)₂NR'- выбран из водорода или незамещенного C₁₋₆ алкила.

³⁵ Используемый здесь термин «гетероатом» предназначен для включения кислорода (O), азота (N), серы (S) и кремния (Si).

Термин «ионная жидкость» относится к любой жидкости, которая содержит в ⁴⁰ основном ионы. Предпочтительно, в настоящем описании «ионная жидкость» относится к солям, температура плавления которых относительно низкая (например, ниже 250°C).

Примеры ионных жидкостей включают, но не ограничиваются ими, тетрафторборат ⁴⁵ 1-бутил-3-метилимидазолия, тетрафторборат 1-гексил-3-метилимидазолия, тетрафторборат 1-октил-3-метилимидазолия, тетрафторборат 1-нонил-3-метилимидазолия, 1-децил-3-метилимидазолий тетрафторборат, гексафтторфосфат 1-гексил-3-метилимидазолия и 1-гексил-3-метилимидазолийбромид и тому подобное.

Используемый здесь термин «лечение» или «терапия» охватывает как лечение, модифицирующее заболевание, так и симптоматическое лечение, причем любое из них может быть профилактическим (т.е. применяемое до появления симптомов с целью предотвращения, задержки или уменьшения тяжести симптомов) или терапевтическим

(т.е. применяемое после появления симптомов с целью уменьшения тяжести и/или продолжительности симптомов). Предлагаемые здесь способы лечения включают, главным образом, введение пациенту эффективного количества одного или нескольких представленных здесь соединений. Подходящие пациенты включают пациентов, 5 страдающих или подверженных (профилактическое лечение), указанным здесь расстройству или заболеванию. Типичные пациенты для лечения, описанного в заявке, включают млекопитающих, в частности приматов, и, предпочтительно, людей. Другими подходящими пациентами могут быть домашние животные-компаньоны, такие как собака, кошка, лошадь и т.п., или такие животные, как крупный рогатый скот, свиньи, 10 овцы и тому подобное.

Под термином «фармацевтически приемлемые соли» подразумеваются соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, находящихся на соединениях, описанных в данной заявке. Когда соединения по настоящему изобретению содержат 15 относительно кислые функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, полученных из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают алюминий, аммоний, кальций, медь, железо, 20 железо, литий, магний, марганец, марганец, калий, натрий, цинк и тому подобное. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, природные амины и т.п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, 25 этианоламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюказамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пiperазин, пиперадин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и тому подобное. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, 30 соли присоединения кислоты могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, 35 азотная, карбоновая, моногидрогенкарбоновая, фосфорная, моногидрогенфосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидрогенуридическая, гидроиодная или фосфористая кислоты и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, 40 бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и тому подобное. Также включены соли аминокислот, таких как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, таких как глюкуроновые или галактуонные кислоты и тому подобное (см., например, Berge, SM, et al., «Pharmaceutical Salts», Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему 45 изобретению содержат как основные, так и кислые функциональные группы, которые дают возможность преобразовывать соединения в желаемые соли присоединения основания или кислоты.

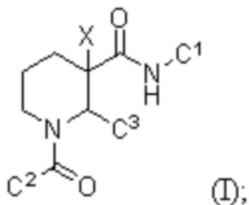
Нейтральные формы соединений могут быть регенерированы путем приведения

соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения общепринятым способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной формы
5 соединения для целей настоящего изобретения.

Соединения, описанные в приведенных ниже вариантах осуществления, могут быть получены в соответствии со способами, описанными в WO 2010/075257, WO 2011/163640 и WO 2016/053890.

Варианты осуществления

10 Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающему введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



20 в которой

C^1 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^1 ;

C^2 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^2 ;

C^3 - выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила, и каждый C^3

25 необязательно замещен 1-3 заместителями R^3 ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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,

30 -NR^aR^b, -OR^a и -S(O)₂NR^aR^b; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода,

C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве

35 кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила,

гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^a , R^b и R^c необязательно дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино; и необязательно, когда два заместителя R^1 находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

40 каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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,

45 -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d и -S(O)₂NR^dR^e; где каждый R^d и R^e независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или

шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

5 гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^d, R^e и R^f могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g,

10 -CONRgR^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-CONRgR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j и -NHCH₂R^j,

где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному

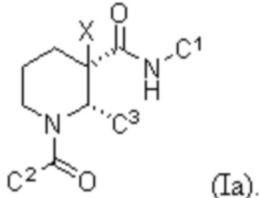
15 и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈

20 алкила, C₁₋₈-галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, пирролинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуринила и тетрагидропиранила, и где

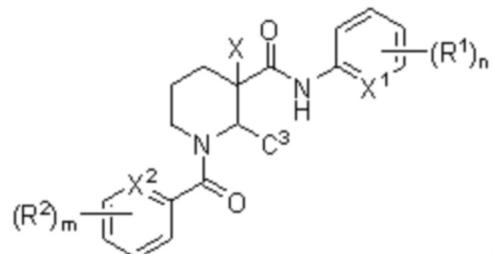
25 алифатические и циклические части R^g, R^h, Rⁱ и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF₃, гидрокси, амино, алкиламино и диалкиламино; и X представляет собой водород или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ia):



(Ia).

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ib):



(Ib),

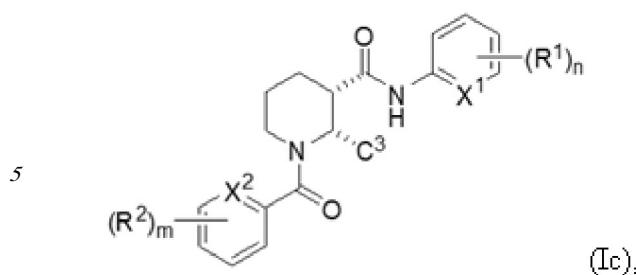
в которой

X¹ выбран из группы, состоящей из CH и CR¹;

45 индекс n является целым числом от 0 до 2;

X² выбран из группы, состоящей из CH и CR²; а индекс m является целым числом от 0 до 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ic):

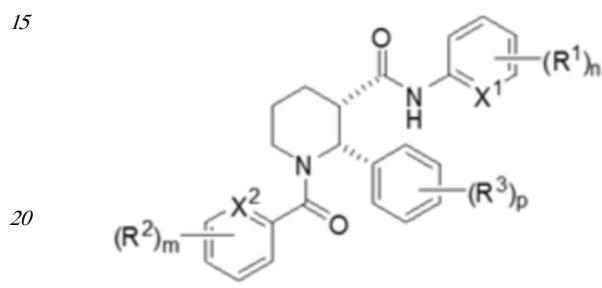


в которой

10 X^1 выбран из группы, состоящей из CH и CR¹;
индекс n является целым числом от 0 до 2;

X^2 выбран из группы, состоящей из CH и CR²; а индекс m является целым числом от 0 до 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Id):



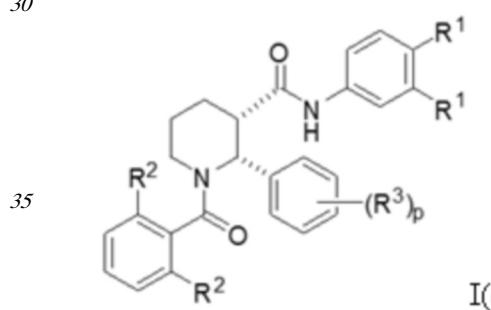
в которой

индекс p представляет собой целое число от 0 до 3;

25 X^1 выбран из группы, состоящей из CH и CR¹;
индекс n является целым числом от 0 до 2;

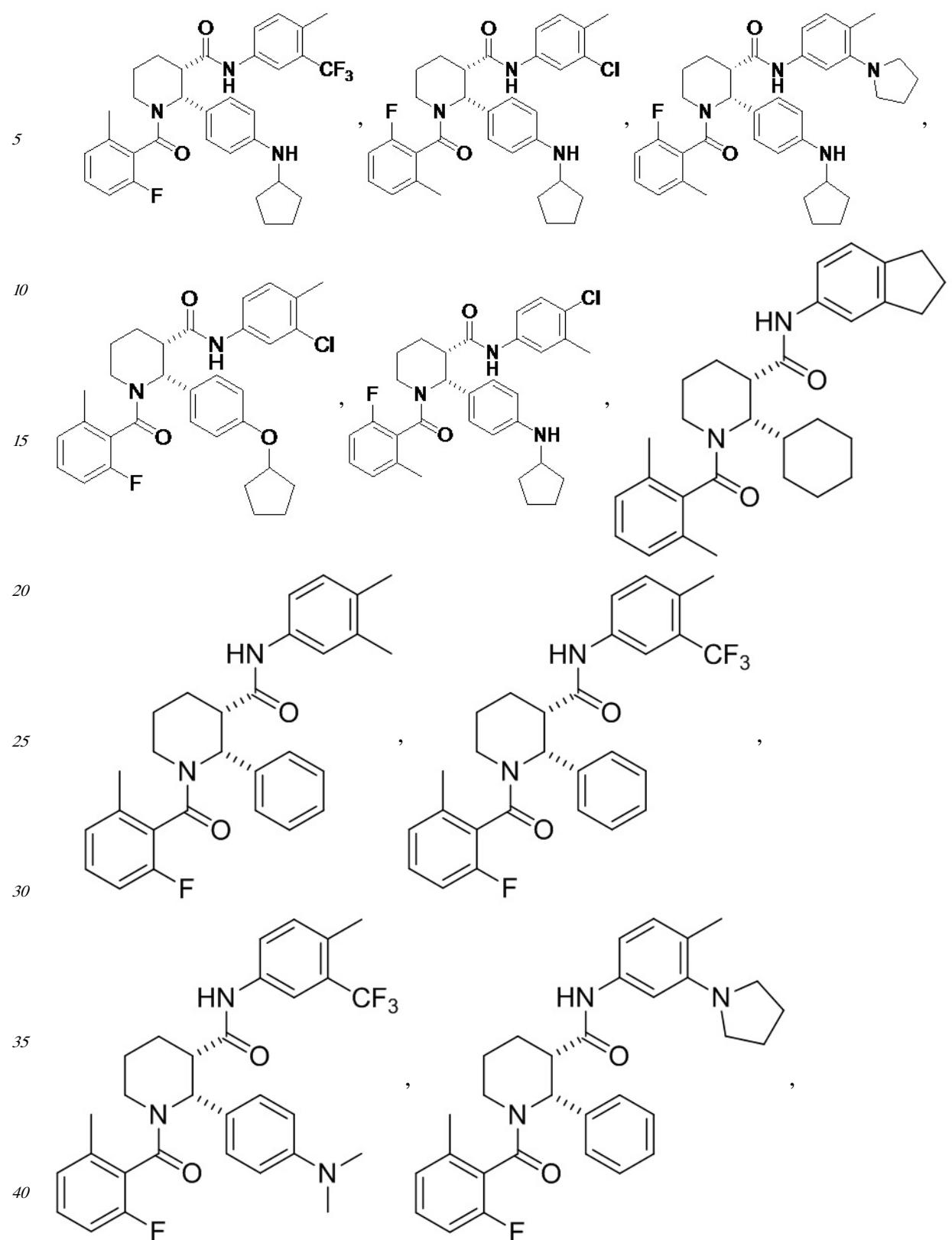
X^2 выбран из группы, состоящей из CH и CR²; а индекс m является целым числом от 0 до 2.

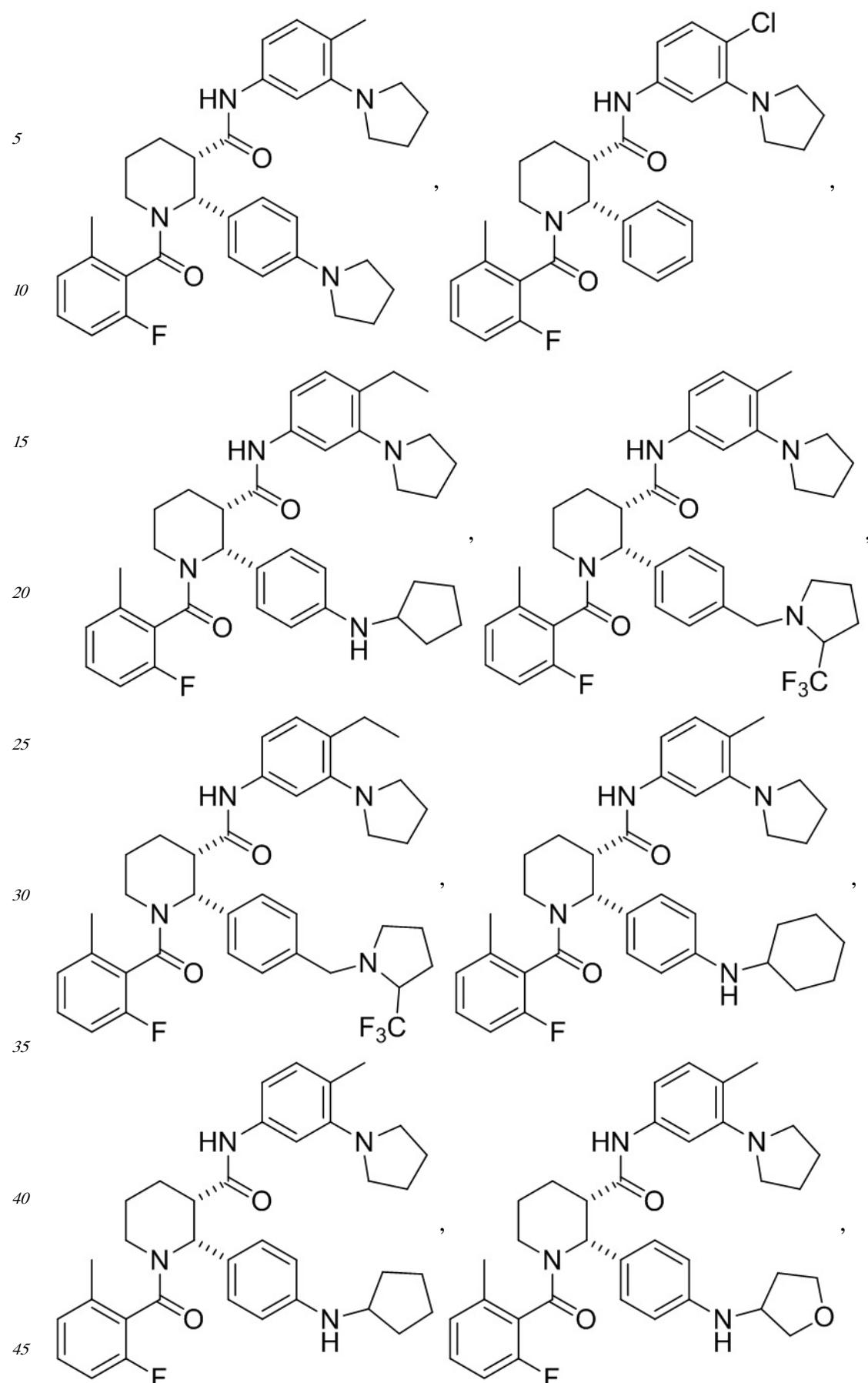
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ie):

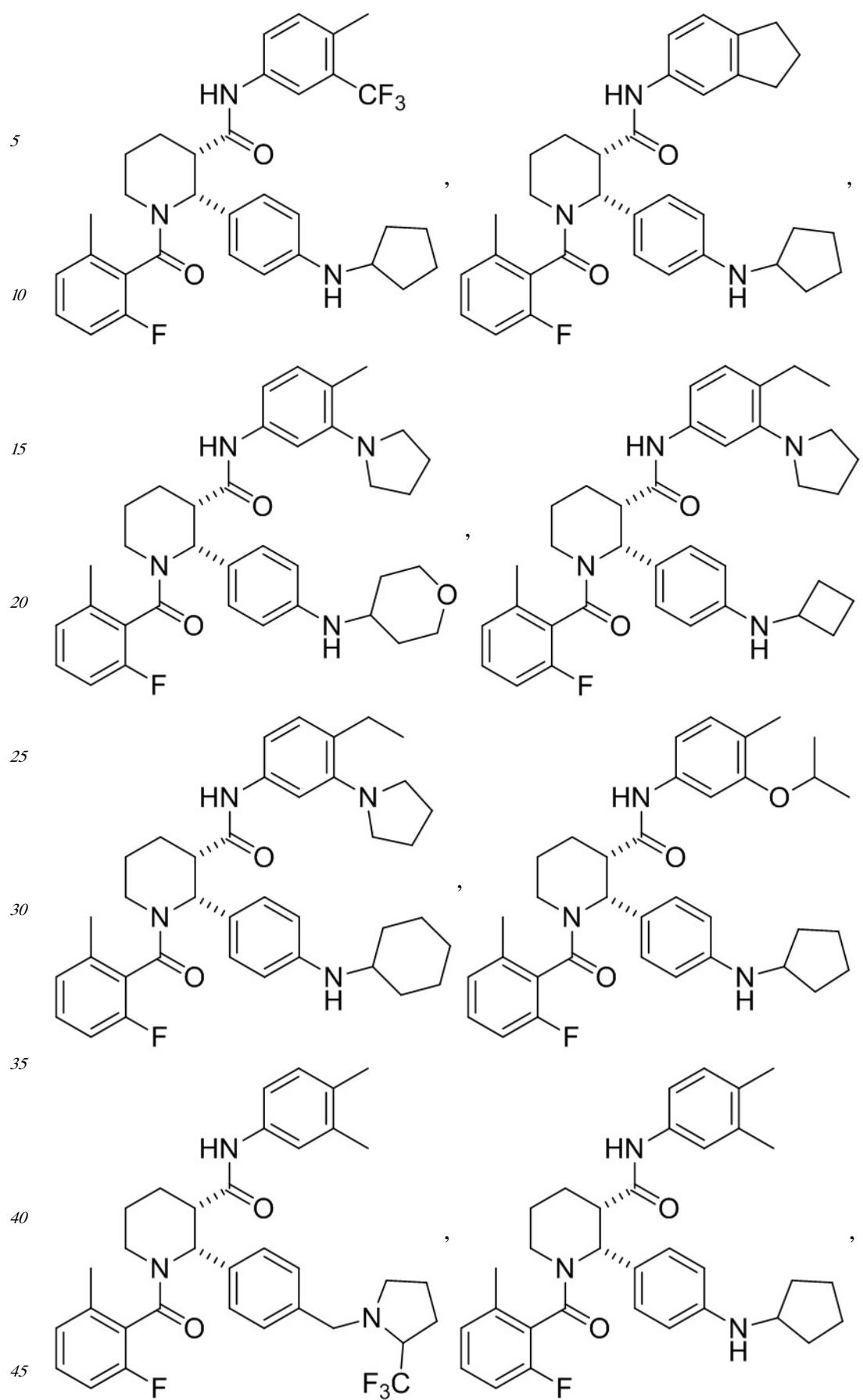


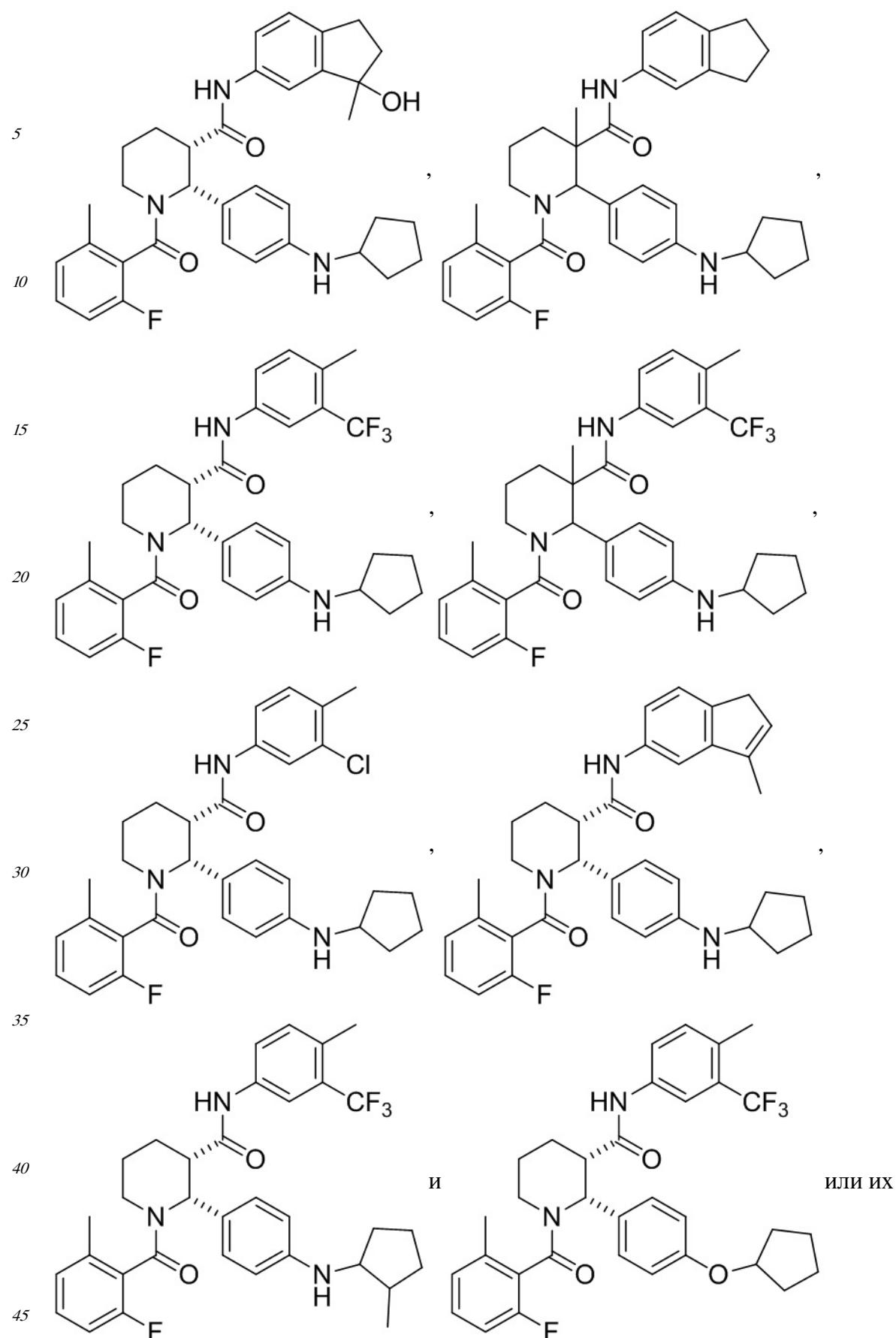
где p равно 0, 1 или 2.

40 В некоторых вариантах осуществления соединение выбирают из группы, состоящей из



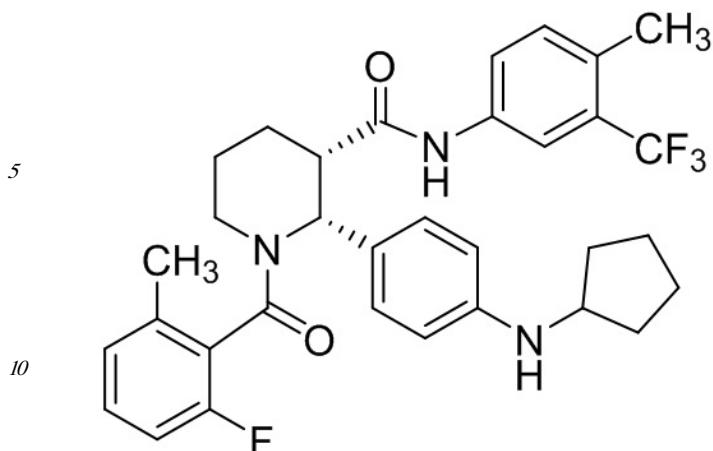






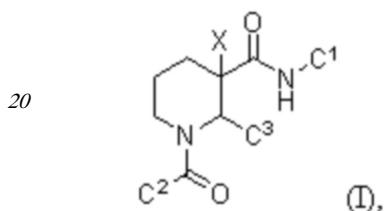
фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Представлен способ замедления темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



в которой

25 C¹ - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R¹;

C² - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R²;

C³ - выбран из группы, состоящей из C₃₋₈ циклоалкила и фенила, и каждый C³

30 необязательно замещен 1-3 заместителями R³;

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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 и -S(O)₂NR^aR^b; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода,

35 C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

40 гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^a, R^b и R^c необязательно дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино; и необязательно, когда два заместителя R¹ находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

45 каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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 и -S(O)₂NR^dR^e; где каждый R^d и R^e независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^d,

R^e и R^f могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g,

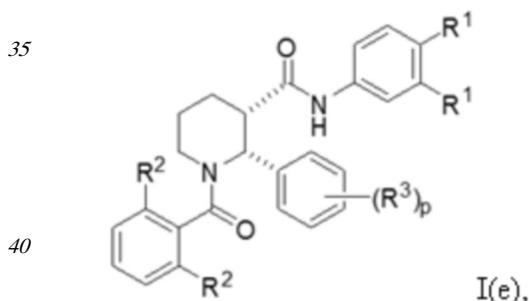
-CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h,

-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 и

-NHCH₂R^j, где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

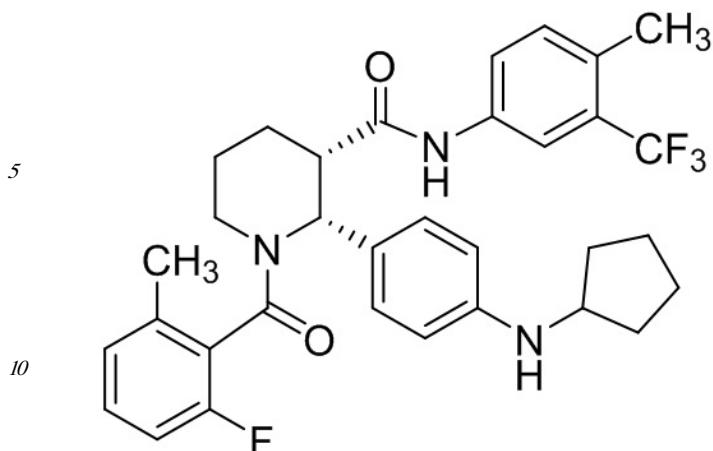
гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, пирролинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуанила и тетрагидропирианила, и где алифатические и циклические части R^g, R^h, Rⁱ и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF₃, гидрокси, амино, алкиламино и диалкиламино; и X представляет собой водород или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ie):



где p равно 0, 1 или 2.

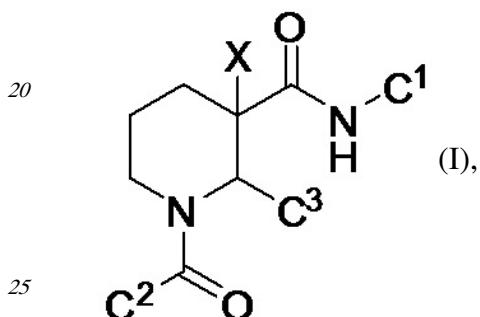
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Предложен способ уменьшения воспаления почечных клубочков у человека,

15 страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



в которой

C^1 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^1 ;

C^2 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^2 ;

30 C^3 - выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила, и каждый C^3 необязательно замещен 1-3 заместителями R^3 ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-R^c$,

35 $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$,
 $-NR^aR^b$, $-OR^a$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода,

40 C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила,

45 гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^a , R^b и R^c необязательно дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино; и необязательно, когда два заместителя R^1 находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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,

⁵ -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d и -S(O)₂NR^dR^e; где каждый R^d и R^e независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^f независимо выбран из

¹⁰ группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^d, R^e и R^f могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

¹⁵ каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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 и -NHCH₂R^j,

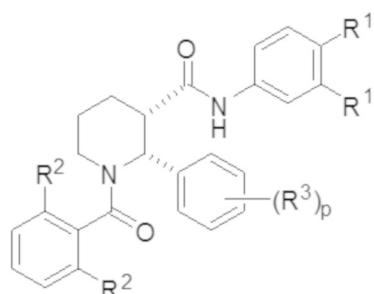
²⁰ где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены

²⁵ одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈-галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, пирролинила,

³⁰ пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиридинила, и где алифатические и циклические части R^g, R^h, Rⁱ и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF₃, гидрокси, амино, алкиламино и диалкиламино; и X представляет собой водород или CH₃.

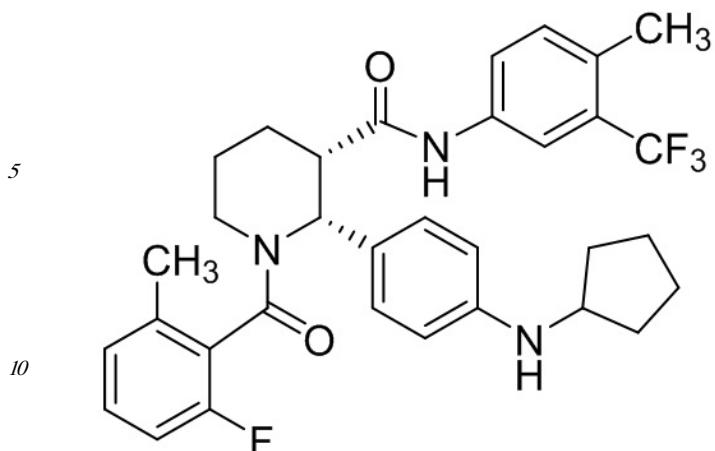
³⁵ В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ie):



I(e).

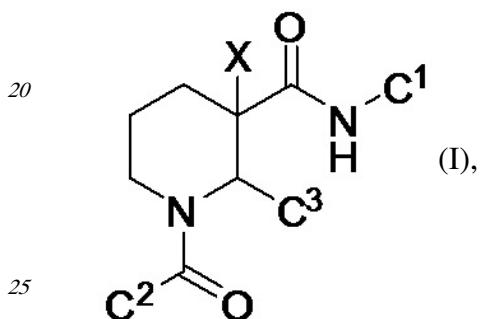
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

⁴⁵



или его фармацевтически приемлемую соль.

Представлен способ снижения количества С3-депозитов и/или С5b-9-депозитов у 15 человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человека эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



в которой

C^1 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^1 ;

C^2 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^2 ;

30 C^3 - выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила, и каждый C^3 необязательно замещен 1-3 заместителями R^3 ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-R^c$,

35 $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$,
 $-NR^aR^b$, $-OR^a$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода,

40 C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^a ,

45 R^b и R^c необязательно дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино; и необязательно, когда два заместителя R^1 находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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,

⁵ -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d и -S(O)₂NR^dR^e; где каждый R^d и R^e независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^f независимо выбран из

¹⁰ группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^d, R^e и R^f могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

¹⁵ каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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 и -NHCH₂R^j,

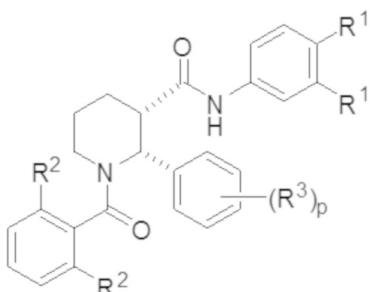
²⁰ где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены

²⁵ одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈-галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, пирролинила,

³⁰ пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиридила, и где алифатические и циклические части R^g, R^h, Rⁱ и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF₃, гидрокси, амино, алкиламино и диалкиламино; и X представляет собой водород или CH₃.

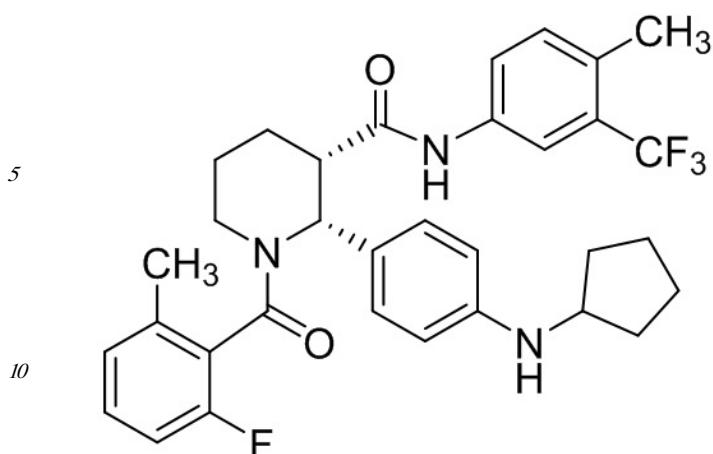
³⁵ В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ie):



I(e),

где p равно 0, 1 или 2.

⁴⁵ В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



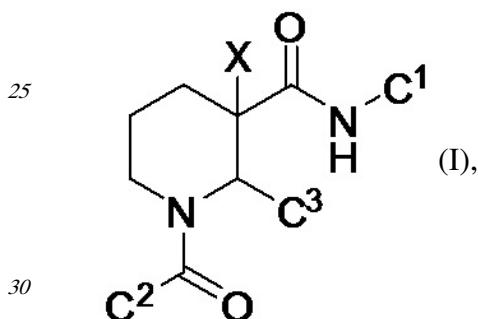
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления человек страдает от С3- гломерулонефрита.

- 15 В некоторых вариантах осуществления человек страдает от прогрессирующего С3- гломерулонефрита. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от повторного С-3 гломерулонефрит, развившегося после трансплантации почек. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от болезни плотных депозитов.

Представлен способ устранения эндокапиллярной пролиферации в клубочках у

- 20 человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



в которой

C^1 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^1 ;

C^2 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^2 ;

- 35 C^3 - выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила, и каждый C^3 необязательно замещен 1-3 заместителями R^3 ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-R^c$,

- 40 $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)Ra$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$,
 $-NR^aR^b$, $-OR^a$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода,

- 45 C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^a ,

R^b и R^c необязательно дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино; и необязательно, когда два заместителя R^1 находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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 и -S(O)₂NR^dR^e; где каждый R^d и R^e независимо выбран

из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^d, R^e и R^f могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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,

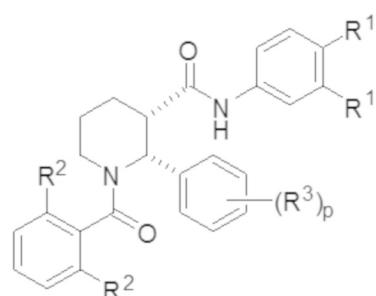
-OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j и -NHCH₂R^j,

где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены

одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, пирролинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила и тетрагидропирина, и где алифатические и циклические части R^g, R^h, Rⁱ и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF₃, гидрокси, амино, алкиламино и диалкиламино; и X представляет собой водород или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ie):



I(e),

где p равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

5

10

20

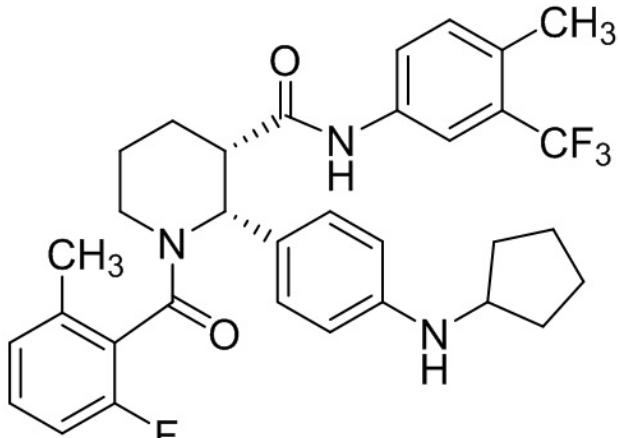
25

30

35

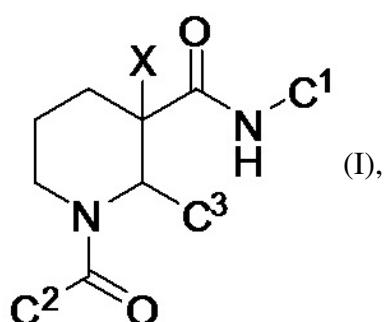
40

45



или его фармацевтически приемлемую соль.

Предложен способ уменьшения макрофагов воспаления почечных клубочков у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



в которой

C^1 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^1 ;

C^2 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^2 ;

C^3 - выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила, и каждый C^3

необязательно замещен 1-3 заместителями R^3 ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-R^c$, $-CO_2R^a$,

$-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$,

$-OR^a$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила

и C_{1-8} галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов,

выбранных из N, O или S; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из

C_{1-8} -алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и

гетероарила, и где алифатические и циклические части R^a , R^b и R^c необязательно

дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино,

алкиламино и дигидропирамидино; и необязательно, когда два заместителя R^1 находятся на

соседних атомах, они могут объединяться для образования конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -R^f, -CO₂R^d,

5 -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 и -S(O)₂NR^dR^e; где каждый R^d и R^e независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^d,

15 R^e и R^f могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

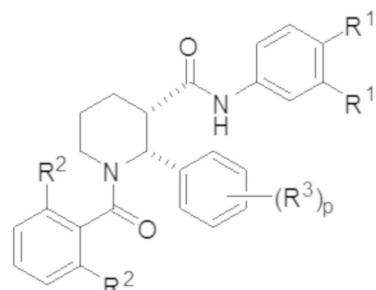
каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g,

-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,

20 -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 и -NHCH₂R^j, где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

30 и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, пирролинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофурина и тетрагидропирина, и где алифатические и циклические части R^g, R^h, Rⁱ и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF₃, гидрокси, амино, алкиламино и диалкиламино; и X представляет собой водород или CH₃.

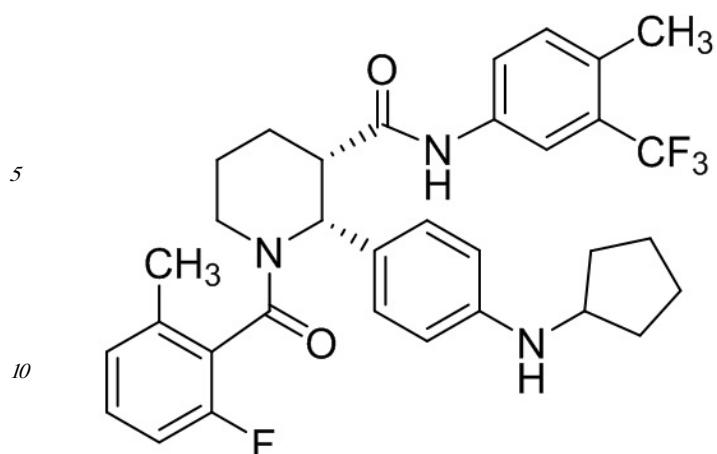
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ie):



45 I(e),

где р равно 0, 1 или 2.

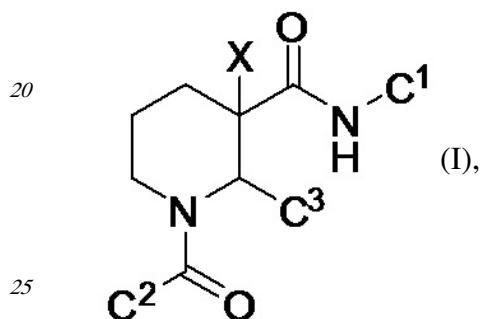
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Предлагается способ снижения протеинурии у человека, страдающего или

15 подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



в которой

C^1 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^1 ;

C^2 - фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R^2 ;

30 C^3 - выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкила и фенила, и каждый C^3 необязательно замещен 1-3 заместителями R^3 ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-R^c$,

35 $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$,
 $-NR^aR^b$, $-OR^a$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода,

40 C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^a ,

45 R^b и R^c необязательно дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино; и необязательно, когда два заместителя R^1 находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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,

⁵ -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d и -S(O)₂NR^dR^e; где каждый R^d и R^e независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^f независимо выбран из

¹⁰ группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^d, R^e и R^f могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

¹⁵ каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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 и -NHCH₂R^j,

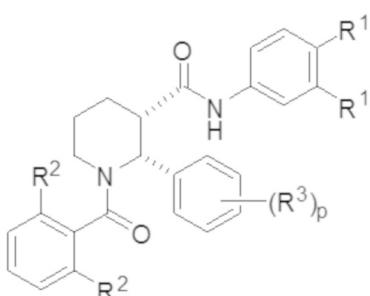
²⁰ где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены

²⁵ одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, пирролинила,

³⁰ пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиридинила, и где алифатические и циклические части R^g, R^h, Rⁱ и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF₃, гидрокси, амино, алкиламино и диалкиламино; и X представляет собой водород или CH₃.

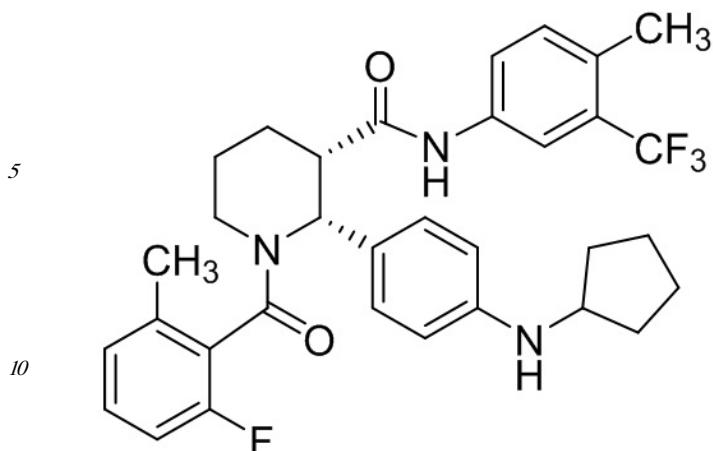
³⁵ В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ie):



I(e).

где p равно 0, 1 или 2.

⁴⁵ В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

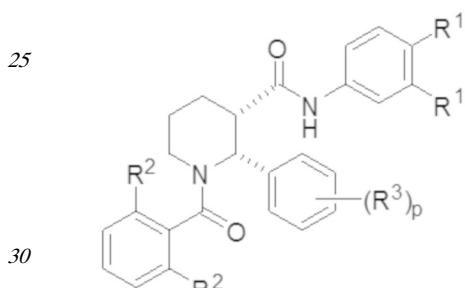


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления человек страдает от С3- гломерулонефрита.

- 15 В некоторых вариантах осуществления человек страдает от прогрессирующего С3- гломерулонефрита. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от повторного С3-гломерулонефрита, развившегося после трансплантации почек. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от болезни плотных депозитов. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от заболевания, рефрактерного
20 к иммунодепрессантам.

Предлагается способ лечения человека, страдающего или подверженного С3- гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу (Ie), или его фармацевтически приемлемой соли,



(Ie),

в которой

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -R^c,

- 35 -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 и -S(O)₂NR^aR^b; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода,
C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому
азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или
40 шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве
кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^c независимо выбран из
группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,
гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^a,
45 R^b и R^c необязательно дополнительно замещены от одной до трех группами галогена,
гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино; и необязательно, когда два
заместителя R¹ находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования

конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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,

⁵ -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d и -S(O)₂NR^dR^e; где каждый R^d и R^e независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве

¹⁰ кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части R^d, R^e и R^f могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена,

¹⁵ гидрокси, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -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, -R^gR^h, -

²⁰ 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 и -NHCH₂R^j, где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галогеналкила или при присоединении к одному

²⁵ и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

³⁰ и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, пирролинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофурина и тетрагидропирина, и где алифатические и циклические части R^g, R^h, Rⁱ и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF₃, гидрокси, амино, алкиламино и диалкиламино;

³⁵ р равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления,

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -R^c, -NR^aR^b и -OR^a; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈

⁴⁰ галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пирролидинового кольца; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила и где алифатические и циклические части R^a, R^b и R^c необязательно

⁴⁵ дополнительно замещены от одной до трех гидрокси, метилом, аминогруппой, алкиламино и диалкиламиногруппой; и необязательно, когда два заместителя R¹ находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования

конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-R^f$ и $-OR^d$; где каждый R^d независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила, каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила и гетероарила, алифатические и циклические части R^d и R^f необязательно дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидрокси, метила, амино, алкиламино и диалкиламино;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-R^i$, $-CO_2R^g$,
 $-CONR^gR^h$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)_2R^i$, $-NR^gR^h$, $-OR^g$, $-X^4-R^j$, $-X^4-NR^gR^h$, $-X^4-CONR^gR^h$,
 $-X^4-NR^hC(O)R^g$, $-NHR^j$ и $-NHCH_2R^j$, где X^4 представляет собой C_{1-4} алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбирают из водорода, C_{1-8} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-8} галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и необязательно могут быть замещены одним или двумя оксо; каждый R^i независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила, пирролинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, и где алифатические и циклические части R^g , R^h , R^i и R^j могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил, CF_3 , гидрокси, амино, алкиламино и диалкиламино; а также

р равно 1.

В некоторых вариантах осуществления,

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-8} алкила;

каждый R^3 представляет собой $-NR^gR^h$, где каждый R^g и R^h независимо выбирают из водорода и C_{3-6} циклоалкила; а также

р равно 1.

В некоторых вариантах осуществления,

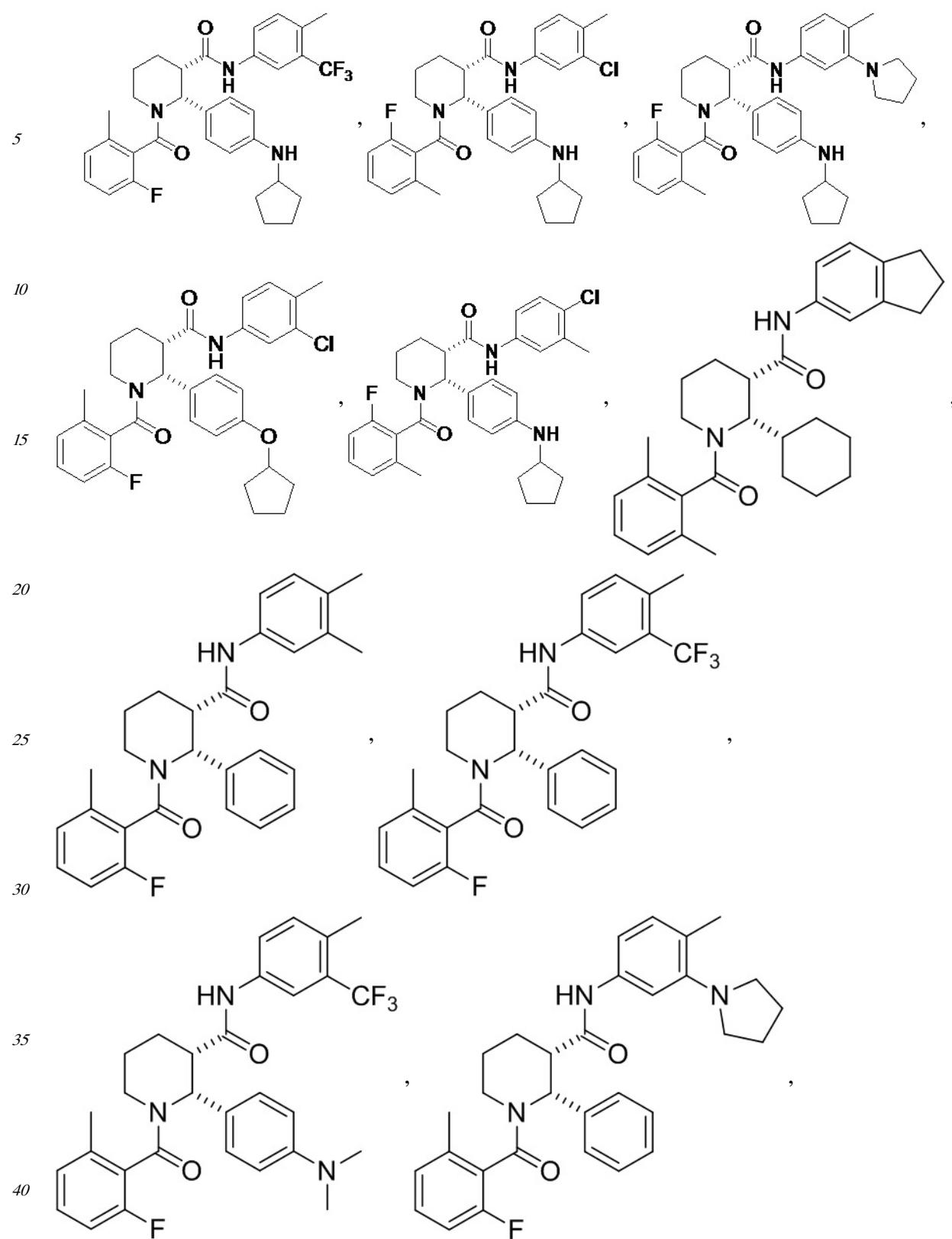
каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила и C_{1-3} -галогеналкила;

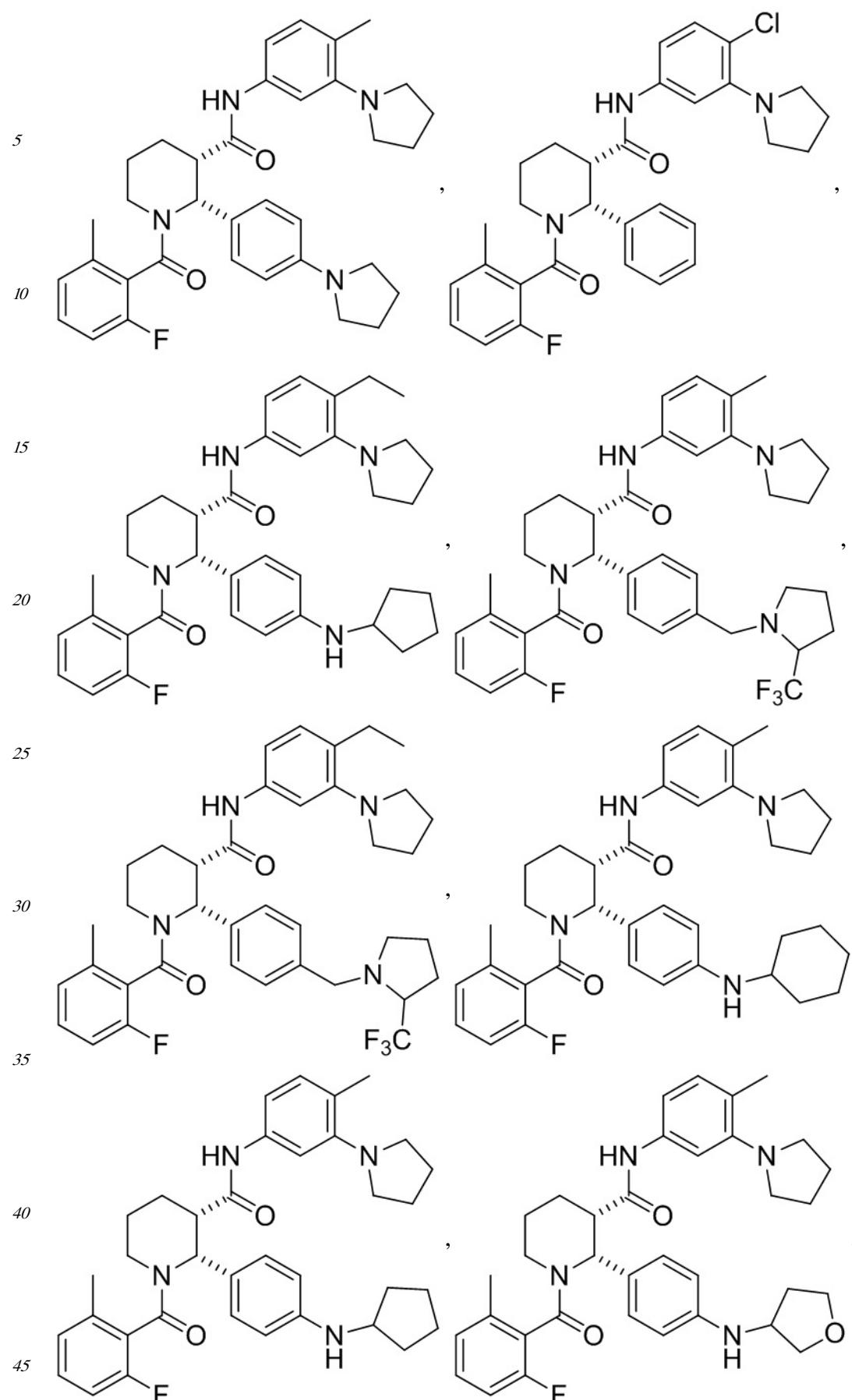
каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-3} алкила;

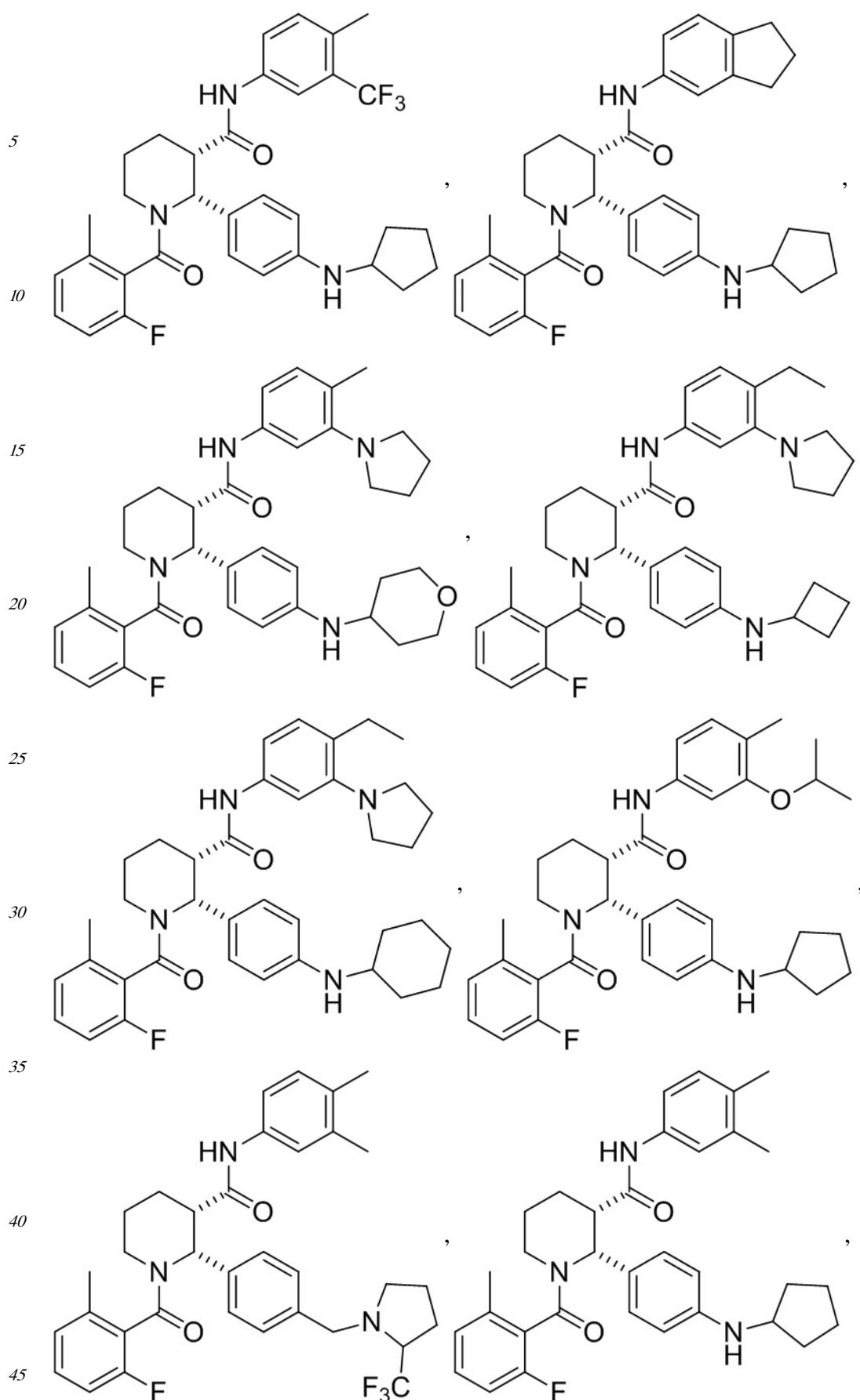
каждый R^3 представляет собой NR^gR^h , где каждый R^g и R^h независимо выбирают из водорода и C_{4-6} циклоалкила; а также

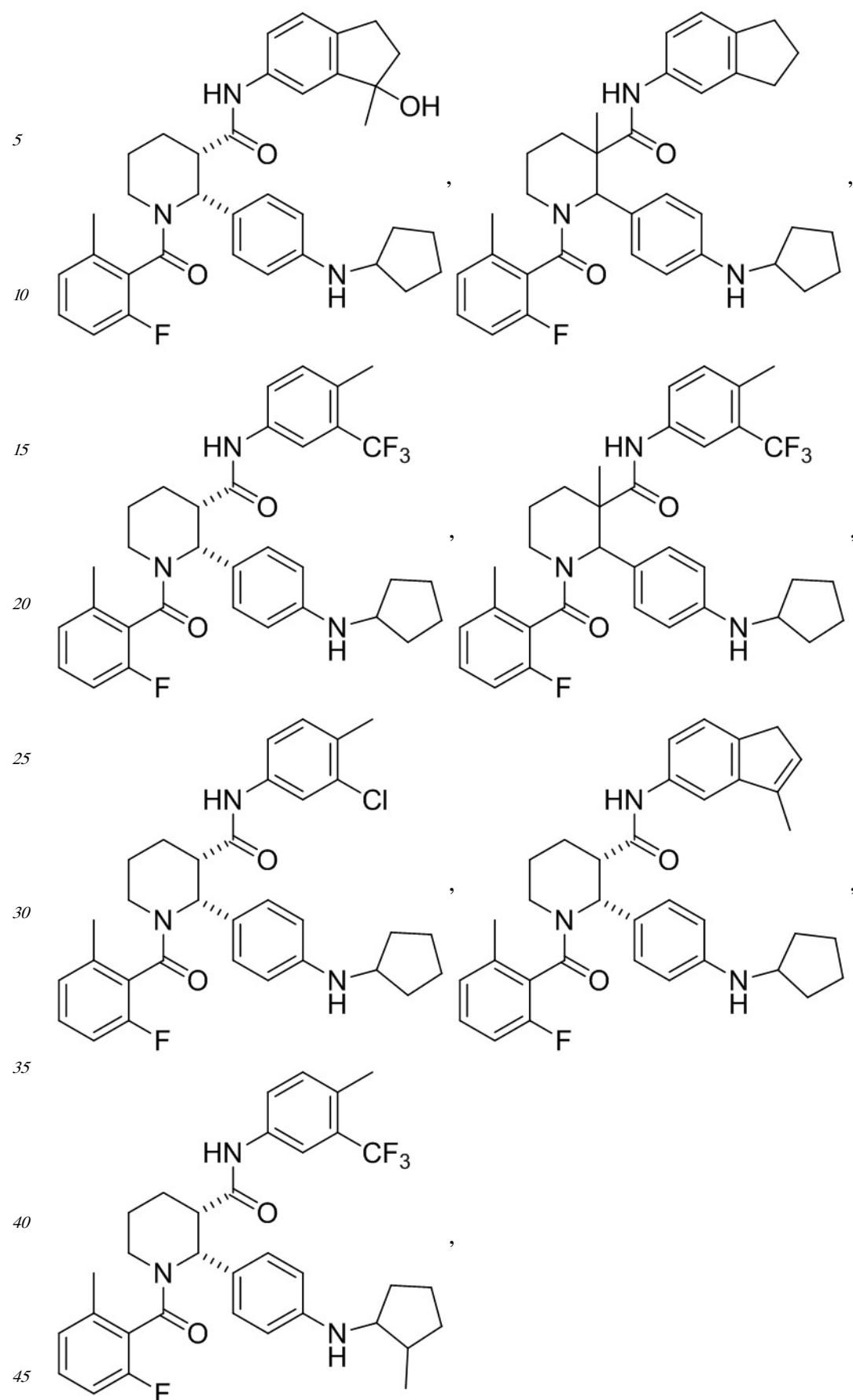
р равно 1.

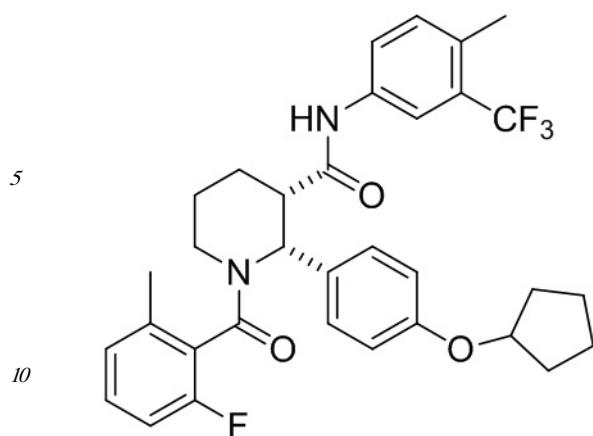
В некоторых вариантах осуществления соединение выбирают из группы, состоящей из





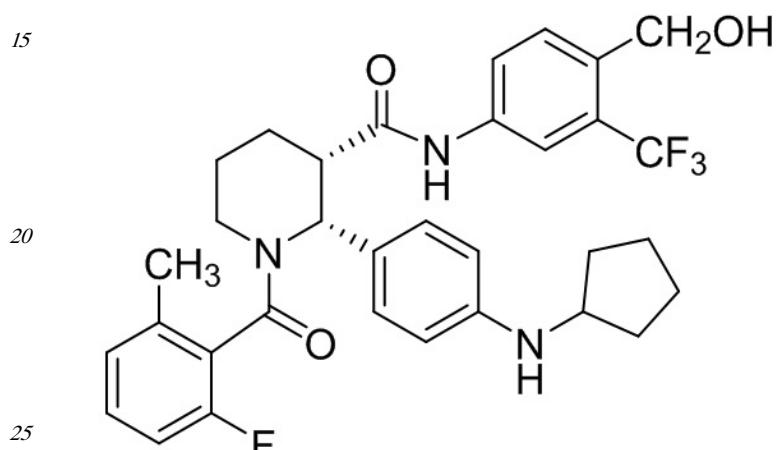






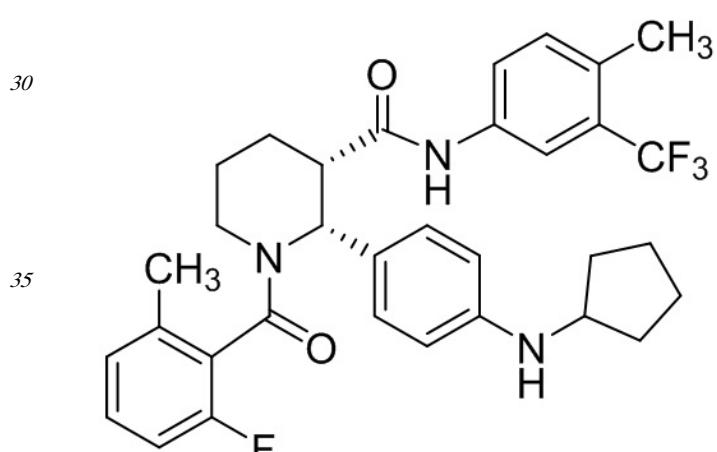
или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

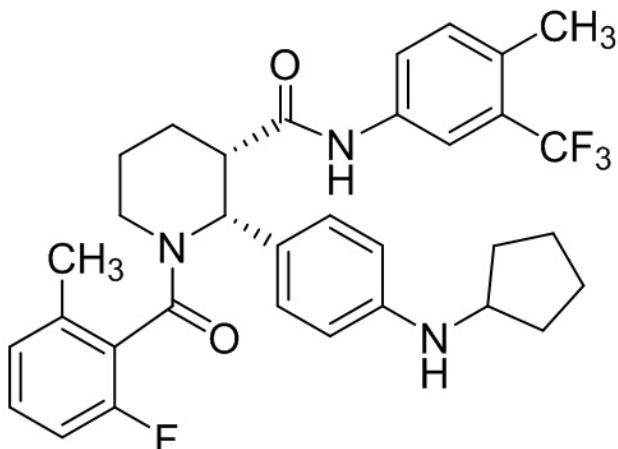


или его фармацевтически приемлемую соль.

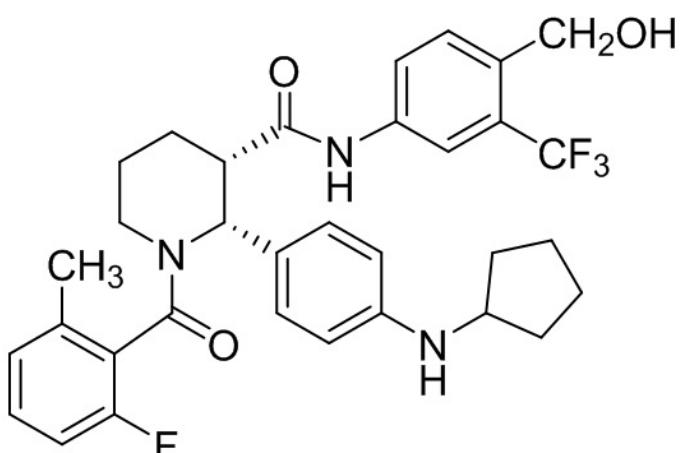
В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя один или несколько из следующих способов: способ замедления темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у человека, способ уменьшения воспаления почечных клубочков у человека, способ устранения эндокапиллярной пролиферации в клубочках у человека, способ уменьшения макрофагов воспаления почечных клубочков у человека, способ снижения протеинурии у человека, замедления прогрессирования почечной болезни у человека, остановки прогрессирования почечной болезни у человека, задержки почечной болезни конечной стадии у человека, улучшения гистологии почек у человека,

уменьшения протеинурии у человека, замедления роста протеинурии у человека. В некоторых вариантах осуществления улучшения могут быть подтверждены с помощью биопсии почек.

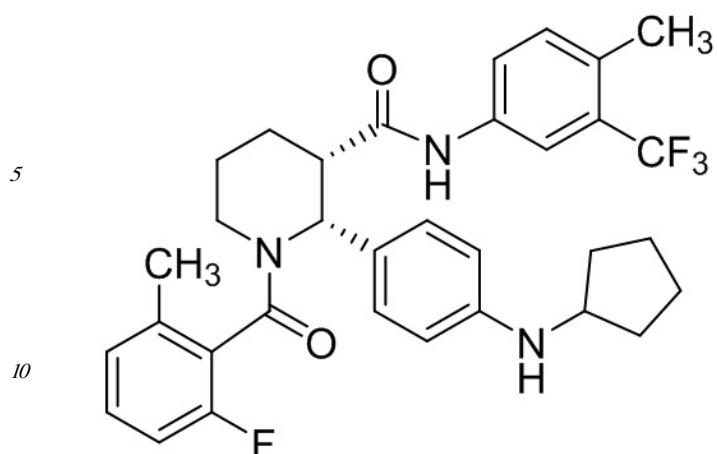
Представлен способ замедления темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



Представлен способ замедления темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:

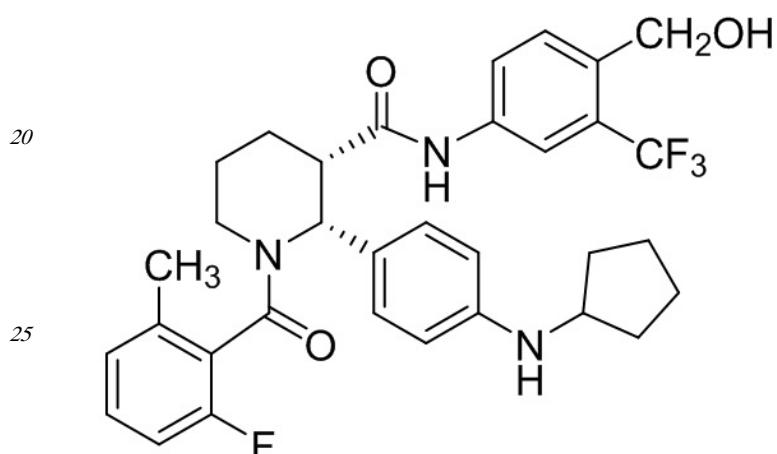


Представлен способ уменьшения воспаления почечных клубочков у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



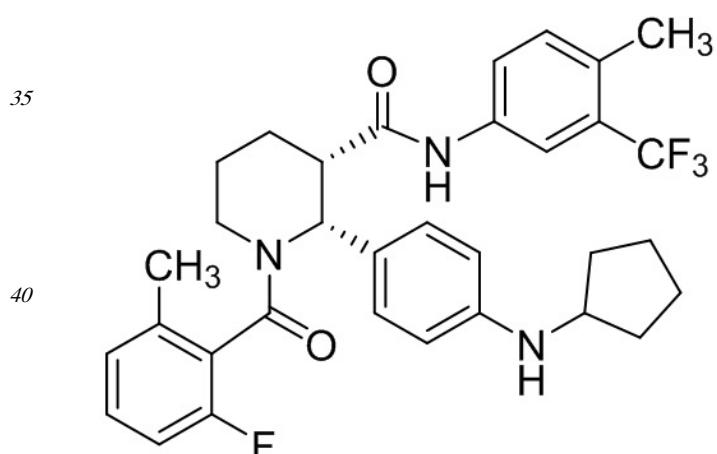
или его фармацевтически приемлемой соли.

Представлен способ уменьшения воспаления почечных клубочков у человека, 15 страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



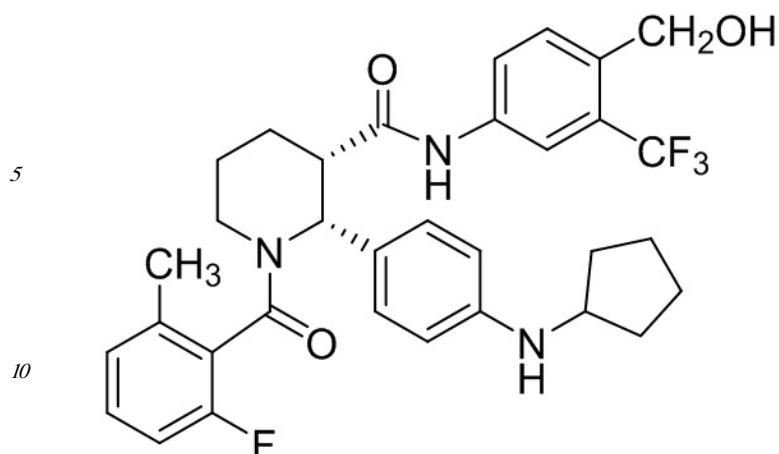
или его фармацевтически приемлемой соли.

30 Представлен способ снижения количества С3-депозитов и/или С5b-9-депозитов у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



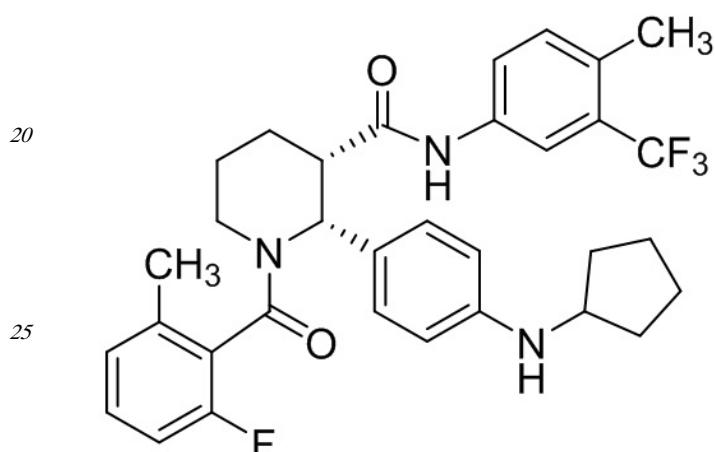
45 или его фармацевтически приемлемой соли.

Представлен способ снижения количества С3-депозитов и/или С5b-9-депозитов у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



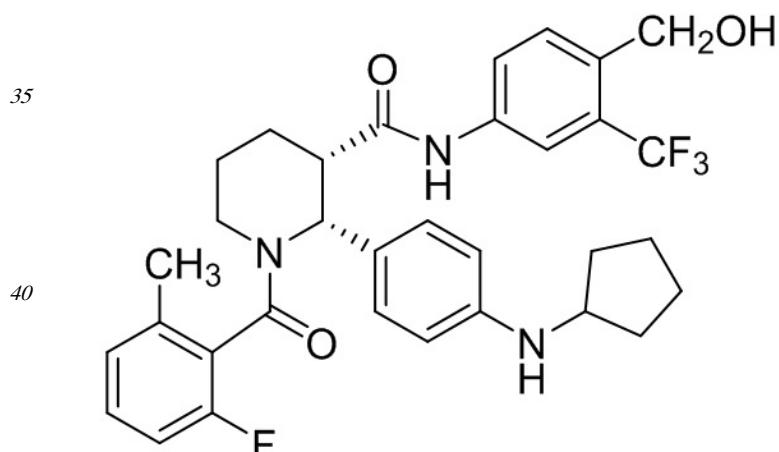
или его фармацевтически приемлемой соли.

Представлен способ устранения эндокапиллярной пролиферации в клубочках у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



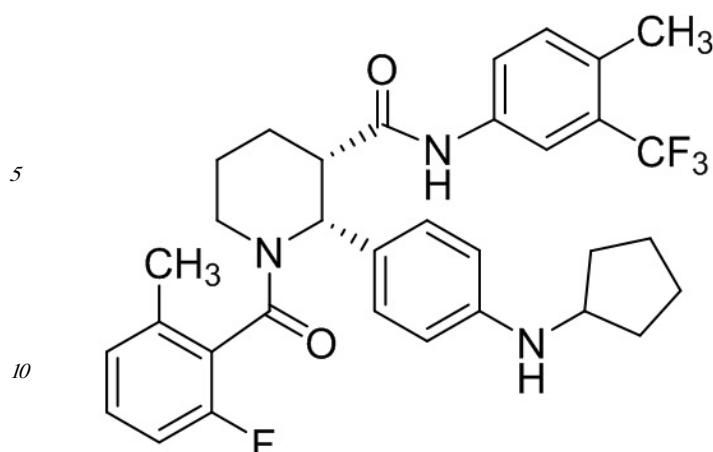
или его фармацевтически приемлемой соли.

30 Представлен способ устранения эндокапиллярной пролиферации в клубочках у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



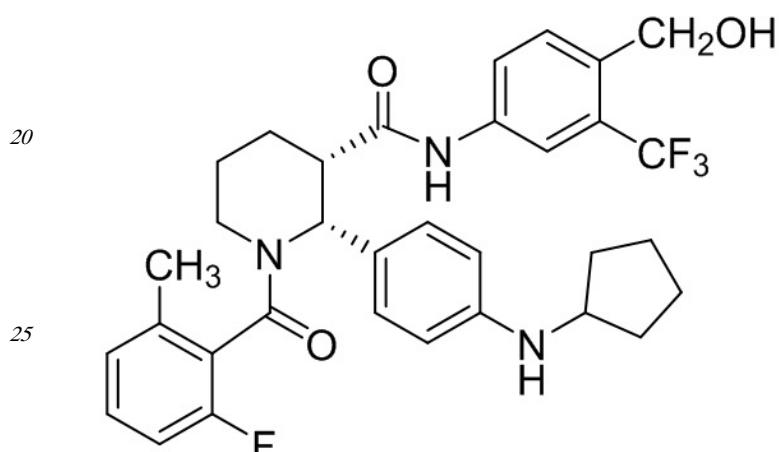
45 или его фармацевтически приемлемой соли.

Представлен способ уменьшения макрофагов воспаления почечных клубочков у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



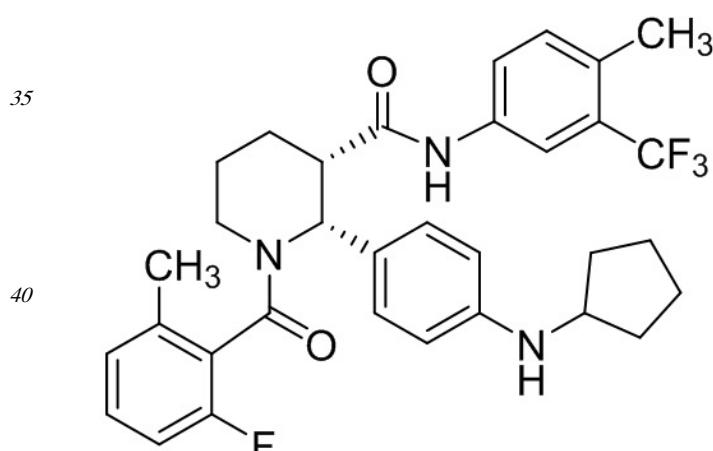
или его фармацевтически приемлемой соли.

Представлен способ уменьшения макрофагов воспаления почечных клубочков у 15 человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



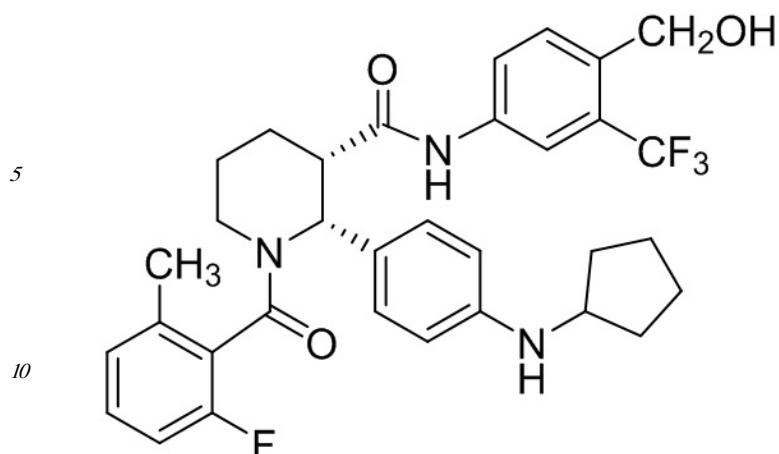
или его фармацевтически приемлемой соли.

30 Представлен способ снижения протеинурии у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



45 или его фармацевтически приемлемой соли.

Представлен способ снижения протеинурии у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления человек страдает от С3- гломерулонефрита.

- 15 В некоторых вариантах осуществления человек страдает от прогрессирующего С3- гломерулонефрита. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от повторного С3-гломерулонефрита, развившегося после трансплантации почек. В некоторых вариантах осуществления человек страдает от болезни плотных депозитов.
- В некоторых вариантах осуществления С3-гломерулопатия рефрактерна к лечению.
- 20 В некоторых вариантах осуществления С3-гломерулонефрит является рефрактерным к другой терапии. В некоторых вариантах осуществления человек имеет рефрактерность к иммунодепрессантам. В некоторых вариантах осуществления человек имеет рефрактерность к одному или нескольким из лекарственных препаратов: ритуксимаб, циклофосфамид, миофенолата мофетил, тациримус и стероиды. В некоторых
- 25 вариантах осуществления человек имеет рефрактерность к одному или нескольким из лекарственных препаратов: ритуксимаб, циклофосфамид, миофенолата мофетил, тациримус и глюокортикоиды. В некоторых вариантах осуществления показано улучшение качества жизни человека, связанное со здоровьем. В некоторых вариантах осуществления качество жизни, связанное со здоровьем, оценивается с помощью Short Form-36 версии 2 (SF-36 v2) или EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L). В некоторых вариантах осуществления качество жизни, связанное со здоровьем, оценивается с помощью Short Form-36 версии 2 (SF-36 v2). В некоторых вариантах осуществления качество жизни, связанное со здоровьем, оценивается с помощью EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят два раза в день. В

- 35 некоторых вариантах осуществления соединение вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят через день. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят каждые 3 дня. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят 3 раза в день. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят 4 раза в день.

- 40 В некоторых вариантах осуществления человека ежедневно получает 30 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления человека ежедневно получает 20 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления человека ежедневно получает 10 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления человека ежедневно получает 40 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления человека ежедневно получает 60 мг соединения.
- 45 В некоторых вариантах осуществления человека ежедневно получает 50 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления человека получает 30 мг соединения два раза в день. В некоторых вариантах осуществления человека получает 20 мг соединения два

раза в день. В некоторых вариантах осуществления человека получает 10 мг соединения два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления человека имеет мутацию фактора комплемента

5 Н, связанного с протеином 5 (CFHR5) (a Complement factor H related protein 5).

В некоторых вариантах осуществления человека получает лечение в течение 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления человека получает лечение в течение 26 недель.

В некоторых вариантах осуществления человека получает лечение в течение 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления человека получает постоянное лечение. В

10 некоторых вариантах осуществления человека получает длительное лечение.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение человеку терапевтически эффективного количества одного или нескольких

дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных терапевтических агентов вводят последовательно или

15 одновременно в одном и том же составе или в разных.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных терапевтических агентов выбраны из иммунодепрессантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина II типа-1 (ARBs) и кортикоэстериоидов.

20 В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных

терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из следующих агентов: циклофосфамида, миофенолата мофетил, ритуксимаб, экулизумаб, такролимус,

белимумаб, OMS721, ACH-4471, AMY-101, Acthar Gel, SAND-5, кортикотропин, CDX-1135, рамиприл, периндоприл, лизиноприл, периндоприл аргинин, каптоприл, спироприл,

25 квинаприл, эналаприл, имидаприл, фозиноприл, зофеноприл, беназеприл, трандолаприл, верапамил, беназеприл, амлодипин, трандолаприл, P-003, цилазаприл, делаприл,

моэксиприл, квиназаприл, фозиноприл, темокаприл, лосартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан, валсартан, азилсартан, телмисартан, фимасартан, EMA-401, азилсартана медоксомил калия, спарсертан, кандесартан цилексетил, олмесартан

30 медоксомил, TRV-027, лосартан калия, YH-22189, азилсартан триметилэтаноламин, аллисартан изопроксил и эпросартан. В некоторых вариантах осуществления один или

несколько дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из циклофосфамида, миофенолата мофетила, ритуксимаба, экулизумаба и такролимуса.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных

35 терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из кортикоэстериоидов,

стериоидов, иммунодепрессантов, агонистов иммуноглобулина G, ингибиторов

дипептидилпептидазы IV, антагонистов антиген-3-рецепторов лимфоцитарной функции, лигандов интерлейкина-2, ингибиторы лиганда интерлейкина-1-бета, ингибиторы альфа-

субъединицы IL-2, стимуляторы гена HGF, антагонисты IL-6, антагонисты IL-5,

40 стимуляторы антитрипсина Alpha 1, антагонисты каннабиноидных рецепторов, ингибиторы гистоновой деацетилазы, ингибиторы протеинкиназы АКТ, ингибиторы

CD20, ингибиторы Abl тирозинкиназы, Ингибиторы тирозинкиназы JAK, ингибиторы TNF-альфа-лиганда, модуляторы гемоглобина, антагонисты TNF, ингибиторы

протеасом, CD3-модуляторы, ингибиторы семейства Hsp 70, агонисты иммуноглобулина,

45 антагонисты CD30, антагонисты тубулина, агонисты сфингозин-1-фосфатного

рецептора-1, ингибиторы лиганда фактора роста соединительной ткани, ингибиторы

каспазы, лиганды адренокортикотропных гормонов, ингибиторы тирозинкиназы

Брутона (Btk), ингибиторы субкомпонентов комплемента C1s, агонисты рецептора

эритропоэтина, ингибиторы лиганда В-лимфоцитов, ингибиторы циклин-зависимой киназы-2, стимуляторы гликопротеина лиганда-1 Р-селектина, ингибиторы mTOR, ингибиторы фактора элонгации 2, ингибиторы молекулы клеточной адгезии, агонисты фактора XIII, ингибиторы кальцинеурина, агонисты иммуноглобулина G1, ингибиторы инозин монофосфат дегидрогеназы, ингибиторы субкомпонентов комплемента C1s, модуляторы тимидинкиназы, модуляторы цитотоксического Т-лимфоцит-связанного протеина 4, антагонисты рецепторов ангиотензина II, модуляторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты рецепторов 12A суперсемейства TNF, антагонисты CD52, ингибиторы аденоzindezaminазы, ингибиторы антигена дифференцировки Т-лимфоцитов CD6, лиганды FGF-7, ингибиторы дигидрооротадегидрогеназы, антагонисты хемокина CCR5, антагонисты хемокина CCR2, антагонисты тирозинкиназы Syk, антагонисты рецепторов интерферона I, ингибиторы лиганда интерферона альфа, ингибиторы фактора ингибирования миграции макрофагов, Антагонисты V/beta-6, стимуляторы цистеиновой протеазы, ингибиторы киназы p38, ингибиторы гена TP53, ингибиторы шигаподобных токсинов I, стимуляторы фукозилтрансферазы 6, лиганды интерлейкина-22, антагонисты хемокинов CXCR1, антагонисты хемокина CXCR4, ингибиторы гена IRS1, стимуляторы протеинкиназы С, ингибиторы протеинкиназы С Альфа, антагонисты CD74, антагонисты рецептора IIb Fc-рецептора иммуноглобулина гамма, ингибиторы CD7-антитела Т-клеток, антагонисты CD95, стимуляторы N-ацетилманнозамин-киназы, лиганды кардиотрофина-1, ингибиторы лейкоцитарной эластазы, антагонисты лигандов рецепторов CD40, модуляторы лигандов CD40, антагонисты IL-17, антагонисты TLR-2, ингибиторы фактора комплемента D, ингибиторы фактора комплемента B, ингибиторы комплемента C5, Ингибиторы MASP-2, ингибиторы MASP-3, ингибиторы С3, пэгилированные APL-1, ингибиторы C1s, ингибиторы С6 и антагонисты рецепторов Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из следующих агентов: обинутузумаб, ритуксимаб, окрелизумаб, циклофосфамид, преднизон, гидрокортизон, ацетат гидрокортизона, ацетат кортизона, тиксокортола пивалат, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинона ацетонид, спирт триамцинона, мометазон, амминонид, будесонид, дезонид, флуоцинонид, флуоцинонолон ацетонид, галцинонид, бетаметазон, бетаметазона натрия фосфат, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, флуокортолон, гидрокортизон-17-валерат, галометазон, диклопионат аклалметазона, беклометазон, бетаметазон валерат, бетаметазондипропионат, предникрабат, клобетазон-17-бутират, клобетазол-17-пропионат, флуокортолон-капроат, флуокортилон-пивалат, флуопредниден ацетат, гидрокортизон-17-бутират, гидрокортизон-17-ацепонат, гидрокортизон-17-бутепрат, циклезонид и предникрабат, GB-0998, иммугло, бегеломаб, алефасепт, алдеслейкин, гевокизумаб, даклизумаб, базиликсимаб, инолимомаб, беперминогенный перплазмид, сирукумаб, тоцилизумаб, клазакизумаб, меполизумаб, финголимод, панобиностат, трицирибин, нилотиниб, иматиниб, тофацитиниб, момелотиниб, пефицититибиб, итацитиниб, инфликсимаб, PEG-βНb-СО, этанерцепт, иксазомиб, бортезомиб, муромонаб, отеликсизумаб, гусперимус, брентуксимаб ведотин, понезимод, KRP-203, FG-3019, эмрикасан, кортикотропин, ибрутиниб, цинризе, конестат, метоксиэтиленгликоль-эпостин бета, белимумаб, близибиод, атацицепт, селицилб, нейхулизумаб, эверолимус, сиролимус, денилейкин дифтитокс, LMB-2, натализумаб, катридекаког, циклоспорин, такролимус, воклоспорин, воклоспорин, канакинумаб, миофенолат, мизорибин, CE-1145, TK-DLI, абатасепт, белатасепт, олмезатран, медоксомил, спарсентан, TXA-127, ВІВ-023, алемтузумаб, пентостатин, итолизумаб,

палифермин, лефлуномид, PRO-140, ценикривирок, фостаматиниб, анифролумаб, сифалимумаб, ВАХ -069, BG-00011, лосмапимод, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, репараксин, ладариксин, PTX-9908, аганирсен, АРН-703, сострастаурин, сострастаурин, милатузумаб, SM-101, T-Guard , APG-101, DEX-M74, кардиотрофин-1, типрелестат,
 5 ASKP-1240, BMS-986004, НРН-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, дефибротид, помалидомид, тимоглобулин, лаквинимод, реместемцел-Л , иммуноглобулин лошадиный антитимоцитарный, Stempeucel, LIV-Gamma, Октагам 10%, t2c-001, 99mTc-sestamibi, Clairyg, Прозорба, помалидомид, лаквинимод, теплизумаб, FCRx, солнатид, форалумаб, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC- DFU, ирбесартан + проперманиум, ApoCell,
 10 каннабидиол, RGI-2001, саратин, конъюгат анти-CD3-бивалентного антитела дифтерийного токсина, OMS-721, экулизумаб, коверин, АCH-4471, ALN-CC5, AMY-101, IFX-1, IFX-2, IFX-3, LFG316, беринерт, СВ 2782, ANX005, APL-2, APL-1, PEG-Cp40, ALXN1007, бикациомаб, NOX-D20, NOX-D19, OMS906, мубодина, ALXN1210, руконест, TNT009 , SOBI005, SHP623, цинризе, лампализумаб, регенемаб, RA101495, RA101295,
 15 зимура, NOX-100, LT-1951 и CD4 + CD25 + регуляторные Т-клетки.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать как в несольватированных формах, так и в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и подразумеваются как включенные в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в множественных кристаллических или аморфных формах. Как правило, все физические формы эквивалентны для применений, рассматриваемых настоящим изобретением, и подразумеваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

Некоторые соединения по настоящему изобретению обладают асимметрическими атомами углерода (оптическими центрами) или двойными связями; рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и индивидуальные изомеры (например, отдельные энантиомеры) - все подразумеваются как включенные в объем настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неприродные доли атомных изотопов в одном или более чем одном из атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные вариации соединений настоящего изобретения, независимо от того, являются они радиоактивными или нет, подразумеваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

Соединения, представленные в заявке, также включают в объем настоящего изобретения все фармацевтически приемлемые соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), и соединения 1, которые являются изотопно-меченными, имеющими один или несколько атомов, замещенных атомом, имеющим другую атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^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 и ^{125}I соответственно. Эти радиоактивно меченные соединения могут быть использованы для определения или измерения эффективности соединений, характеризуя, например, сайт или способ действия, или связывающую аффинность к фармакологически важному сайту действия. Определенные изотопно-меченные соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и соединения 1, например, содержащие радиоактивный изотоп, могут быть использованы при анализах тканевого распределения соединения и/или субстрата.

Для этой цели особенно полезны радиоактивные изотопы трития, то есть ^3H и углерод-14, то есть ^{14}C , в связи с легкостью их получения и обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может давать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности. Например, может увеличиваться период полуыведения *in vivo*, или могут быть уменьшены требуемые дозы. Таким образом, в некоторых случаях более тяжелые изотопы могут быть предпочтительными.

Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезно для исследований позитронной эмиссионной топографии (PET), чтобы исследовать занятость рецепторов субстратом. Изотопно-меченные соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и соединения 1 обычно могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в примерах, изложенных ниже, путем замены не меченного изотопом реагента изотопно-меченым реагентом.

Способы, составы, наборы и изготовленные изделия, представленные в заявке, используют или включают соединения (например, (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и соединение 1) или фармацевтически приемлемые соли, пролекарства или их сольваты, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, можно заменить атомом дейтерия или D, в котором n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повысить устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть использованы для увеличения периода полураспада соединений или их фармацевтически приемлемых солей, пролекарств или их сольватов при введении млекопитающему. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют известными в данной области способами, например, с использованием исходных материалов, в которых один или несколько атомов водорода замещены дейтерием.

Предлагаемые здесь способы лечения включают, в общем случае, введение пациенту эффективного количества предлагаемых здесь соединений. Подходящими пациентами являются пациенты, страдающие или подверженные (т.е. профилактическое лечение) С3-гломерулонефриту.

В общем случае, представленные здесь способы лечения включают введение пациенту эффективного количества представленного здесь соединения. В предпочтительном варианте осуществления соединение(я) по изобретению предпочтительно вводят пациенту (например, человеку) перорально или местно. В другом варианте осуществления соединение (соединения) по изобретению вводят пациенту (например, человеку) системно (внутривенно или подкожно). Эффективное количество может быть количеством, достаточным для модуляции активности рецептора C5a и/или количества, достаточного для уменьшения или облегчения симптомов, наблюдающихся у пациента. Предпочтительно, если вводимое количество является достаточным для получения концентрации соединения в плазме (или его активного метаболита, если соединение является пролекарством), достаточно высокой, для того, чтобы обнаруживать ингибирование хемотаксиса лейкоцитов (например, нейтрофилов) *in vitro*. Схемы лечения могут варьироваться в зависимости от используемого соединения и конкретного состояния, подлежащего лечению; для лечения большинства расстройств предпочтительна частота введения 4 раза в день или менее. В общем случае, более

- предпочтительным является режим дозировки 2 раза в день, а особенно предпочтительно однократное дозирование в день. Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы и режим лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость экскреции, комбинацию лекарств (то есть других лекарственных средств, вводимых пациенту), и степень тяжести конкретного заболевания, подвергающегося терапии, а также суждение назначающего врача. В целом, использование минимальной дозы, достаточной для обеспечения эффективной терапии, является предпочтительным.
- 10 Контроль терапевтической эффективности у пациентов можно проводить с использованием медицинских или ветеринарных критериев, подходящих для лечения или профилактики.

Уровни доз порядка от примерно 0,1 мг до примерно 140 мг на килограмм массы тела в день используются для лечения или предотвращения состояний, связанных с патогенной активностью С5а (от 0,5 мг до 7 г на человека в день). Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалами-носителями для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от пациента и конкретного способа введения. Единицы дозирования, как правило, содержат от примерно 1 до примерно 500 мг активного ингредиента. Для соединений, вводимых перорально, трансдермально, внутривенно или подкожно, предпочтительно вводить достаточное количество соединения для достижения концентрации в сыворотке 5 нг (нанограмм)/мл-10 мкг (микрограмм)/мл сыворотки, более предпочтительно - для достижения концентрации в сыворотке 20 нг-1 мкг/мл, наиболее предпочтительно достаточное количество соединения для достижения концентрации в сыворотке 50 нг/мл-200 нг/мл сыворотки. Для прямой инъекции в синовию (для лечения артрита) необходимо вводить достаточное количество соединения для достижения локальной концентрации приблизительно 1 микромоль.

Частота дозирования также может варьироваться в зависимости от используемого соединения и конкретного заболевания. Однако для лечения большинства расстройств предпочтительным является режим дозирования 4 раза в день, три раза в день или менее, причем наиболее предпочтительным является режим дозирования один раз в день или 2 раза в день. Однако следует понимать, что удельный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения и скорость экскреции, комбинацию лекарств (то есть других лекарств, вводимых пациенту), тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося терапии, и другие факторы, включая суждение назначающего врача.

Фармацевтические композиции

Соединения, представленные в заявке, можно вводить в виде композиций, которые обычно содержат фармацевтический носитель или разбавитель.

Используемый здесь термин «композиция» предназначен для включения в объем настоящего изобретения продукта, содержащего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любого продукта, который прямо или косвенно приводит к комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

Фармацевтические композиции для введения соединений данного изобретения могут

быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации и доставки лекарств. Все способы включают стадию присоединения активного ингредиента к носителю, который представляет собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. В общем,

5 фармацевтические композиции получают путем приведения активного ингредиента в контакт с жидким носителем или тонко измельченным твердым носителем или ими обоими, а затем, при необходимости, формированием продукта в желаемый состав. В фармацевтической композиции активное целевое соединение включено в количестве, достаточном для достижения желаемого эффекта на процесс или состояние заболеваний.

10 Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в форме, пригодной для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий и самоэмульгаций, как описано в заявке на патент США 2002-0012680, твердых или мягких капсул, сиропов, эликсиров, растворов, буккальных пластырей, оральных

15 гелей, жевательных резинок, жевательных таблеток, шипучих порошков и шипучих таблеток. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены любым способом, известным в данной области для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подслащающих агентов,

20 ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов для обеспечения фармацевтически приемлемых препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для изготовления таблеток. Этими эксципиентами могут быть, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия,

25 карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например, ПВП, целлюлоза, ПЭГ, крахмал, желатин или аравийская камедь и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми, или они

30 могут быть покрыты, энтерально или иным образом известными способами для задержки дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода. Например, для временной задержки можно использовать такой материал, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Они также могут быть покрыты способами, описанными в

35 патентах США №. 4256108; 4166452; и 4265874 для образования осмотических терапевтических таблеток для контроля высвобождения.

Препараты для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, 40 полиэтиленгликолем (ПЭГ) различных средних размеров (например, PEG400, PEG4000) и некоторыми поверхностно-активными веществами, такими как кремофор или солитол, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии могут быть приготовлены с не 45 смешивающимся с водой ингредиентом, таким как масла, и стабилизированы поверхностно-активными веществами, такими как моно- или диглицериды, сложные эфиры ПЭГ и тому подобное.

Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с эксципиентами,

подходящими для производства водных суспензий. Такими эксципиентами являются супсектирующие агенты, например натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты

5 могут представлять собой природный фосфатид, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие

10 как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил или н-пропил, п-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько

15 подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть приготовлены путем супсектирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск,

20 твердый парафин или цетиловый спирт. Подсектирующие агенты, такие как описанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для обеспечения приемлемого перорального препарата. Эти композиции могут быть сохранены добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, предназначенные для приготовления водной суспензии путем добавления воды, предусматривают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, супсектирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Подходящими диспергирующими или смачивающими агентами и супсектирующими агентами являются примеры, упомянутые выше. Могут также присутствовать дополнительные эксципиенты, например, подсластители,

30 ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции по изобретению также могут быть в виде эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может быть растительным маслом, например, оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например, жидким парафином, или их смесью. Подходящими эмульгирующими агентами могут

35 быть природные смолы, например, аравийская камедь или трагакантовая смола, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии

40 могут также содержать подсектирующие и ароматизирующие агенты.

Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержать смягчающие средства, консерванты, ароматизаторы и красители.

Пероральные растворы могут быть получены в комбинации, например, с

45 циклодекстрином, ПЭГ и поверхностно-активными веществами.

Фармацевтические композиции могут быть в виде стерильной водной или маслянистой суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть приготовлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или

смачивающих агентов и сус펜дирующих агентов, которые были упомянуты выше.

Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди

- 5 приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, твердые масла обычно используют в качестве растворителя или сусpendирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое масло, включая синтетическиеmono- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие
- 10 как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении препаратов для инъекций.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в виде суппозиториев для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть

- 15 получены путем смешивания лекарственного средства с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, расплывается в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао и полиэтиленгликоли. Кроме того, соединения могут вводиться в глаза в виде растворов или мазей. Кроме того, трансдермальная доставка указанных соединений может быть
- 20 осуществлена с помощью ионтофоретических пэчей и тому подобного. Для местного применения используют кремы, мази, желе, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединения по настоящему изобретению. Используемый здесь термин «местное применение» также подразумевает использование полосканий рта и горла.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть связаны с носителем,

- 25 который является подходящим полимером в качестве целевых носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтил-аспартид-фенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть связаны с носителем, который
- 30 представляет собой класс биодеградируемых полимеров, используемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полилактической и полигликолевой кислоты, полиэpsilonон-капролактонами, полигидроксимасляной кислотой, полиортэфирами, полиацеталиями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и
- 35 сшитыми или амифильными блок-сополимерами гидрогелей. Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформированы в формованные изделия, такие как клапаны, стенты, трубы, протезы и тому подобное. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение по изобретению связывается с полимерной или полупроницаемой полимерной матрицей, образуя устройство для
- 40 стента или стента-трансплантата.

Наборы и упаковки

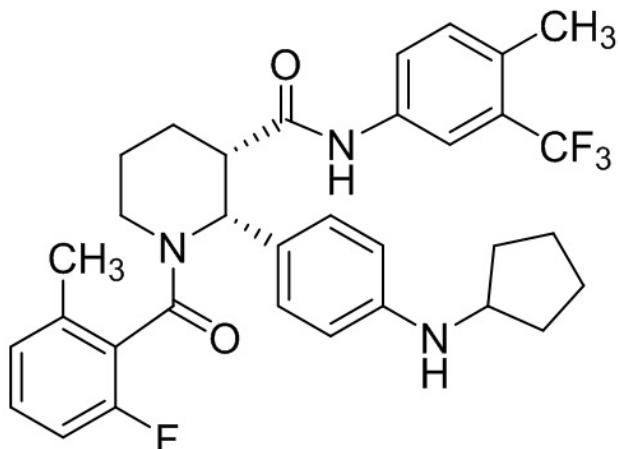
- Термины «набор» и «фармацевтический набор» относятся к коммерческому набору или упаковке, содержащему в одном или нескольких подходящих контейнерах одну или несколько фармацевтических композиций и инструкции для их использования. В
- 45 одном варианте осуществления представлены наборы, содержащие соединения, описанные формулами (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie), или соединение 1 или их фармацевтически приемлемую соль, и инструкции для их введения. В одном варианте осуществления представлены наборы, содержащие соединения, описанные формулами

(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) или соединение 1, или их фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или более (например, одним, двумя, тремя, от одного до двух или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов и инструкции для их введения.

- 5 В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению формируются в единицы введения, которые упаковываются в одну упаковку. Единая упаковка включает, но не ограничивается этим, бутылку, бутылку, адаптированную к использованию ребенком, ампулу и пробирку. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и, необязательно, дополнительные
- 10 терапевтические агенты, формируются в единицы введения, и каждая отдельная единица введения индивидуально упаковывается в одну упаковку. Такие индивидуально упакованные единицы могут содержать фармацевтическую композицию в любой форме, включая, но не ограничиваясь ими, жидкую форму, твердую форму, порошковую форму, гранулят, шипучий порошок или таблетку, твердые или мягкие капсулы,
- 15 эмульсии, суспензии, сироп, суппозитории, пастилки, лепешки, раствор, буккальный пластырь, тонкую пленку, оральный гель, жевательную таблетку, жевательную резинку и одноразовые шприцы. Такие индивидуально упакованные единицы могут быть объединены в упаковке, изготовленной из бумаги, картона, металлической фольги и пластиковой фольги, например, в блистерной упаковке. Один или несколько единиц
- 20 введения можно вводить один или несколько раз в день. Один или несколько единиц введения можно вводить три раза в день. Один или несколько единиц введения можно вводить два раза в день. Один или несколько единиц введения можно вводить в первый день, и один или несколько единиц введения можно вводить в последующие дни.

25

Соединение 1 имеет формулу:



35

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Исследование соединения 1 у пациента с прогрессирующим С3-гломерулонефритом

- В соответствии с программой специальных потребностей в Соединенном Королевстве (которая аналогична протоколу сострадательного использования в США) пациент с диагнозом С3-гломерулонефрита получал лечение с помощью перорального введения ингибитора комплемента соединения 1, следуя протоколу, подробно описанному ниже. У пациента было рефрактерное заболевание, несмотря на пересадку почки и предварительное лечение иммунодепрессивными препаратами: ритуксимабом, циклофосфамидом, миофенолата мофетилом, такролимусом и стероидами. Биопсии аллотрансплантата почек были взяты до терапии, 2 и 7 месяцев после начала терапии.

Результаты

Состояние пациента улучшилось в ответ на терапию соединением 1. Улучшение,

наблюдаемое при лечении соединением 1 у этого пациента, было подтверждено результатами гистологических исследований материала, полученного при биопсии почек во время терапии, которые показали устранение эндокапиллярной пролиферации в клубочках и заметное снижение макрофагов воспаления почечных клубочков по сравнению с материалом, полученным при биопсии до терапии. Протеинурия снизилась примерно на 80% при терапии соединением 1.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 83 мл/мин/1,73 м² за 14 месяцев до терапии соединением 1 и ухудшалась до 46 мл/мин/1,73 м² при начале терапии соединением 1. Терапия соединением 1 замедлила или прекратила снижение СКФ.

Спустя 1 месяц лечения снижение СКФ уже было замедлено (фиг. 1 показывает СКФ до и после терапии соединением 1). Повторные биопсии показали устранение эндокапиллярной пролиферации в клубочках и снижение макрофагов воспаления почечных клубочков. Соединение 1 стабилизировало СКФ и уменьшило воспаление почечных клубочков.

Таблица 1. Эндокапиллярная пролиферация, иммунофлуоресцентная микроскопия и CD68-позитивные клетки/клубочки в разные временные точки

	Эндокапиллярная пролиферация/всего	Иммунофлуоресцентная микроскопия	CD68-позитивные клетки/клубочки
До терапии	3/11	C3, 2+; IgM, след.	11
2 месяца после начала терапии	0/36	C3, 2+; IgM, нег.	2-3
7 месяцев после начала терапии	0/14	C3, 2+; IgM, нег.	1-2

На фиг.2 показано гистопатологическое улучшение после терапии соединением 1.

(А) окрашивание гемотоксилином и эозином (H & E) перед терапией соединением 1 демонстрирует фибринOIDНЫЙ некроз и множественные воспалительные клетки.

(С) окрашивание реактивом Шиффа (PAS) после терапии соединением 1 показывает уменьшение эндокапиллярной пролиферации и воспаления почечных клубочков.

(В) окрашивание CD68 перед терапией соединением 1.

(Д) окрашивание CD68 после терапии соединением 1 демонстрирует снижение макрофагов воспаления почечных клубочков.

Протокол исследования

Цель

Целью данного исследования является оценка эффективности, безопасности и переносимости соединения 1 у пациента с прогрессирующим С3-гломерулонефритом.

Задачи

Основной задачей этого исследования, касающейся безопасности, является оценка безопасности и переносимости соединения 1.

Основной задачей этого исследования, касающейся эффективности, является оценка эффективности соединения 1 на основе оценки изменения СКФ (MDRD, оценка скорости клубочковой фильтрации) и протеинурии по сравнению с исходным уровнем.

Вторичные задачи этого исследования включают оценку:

1) изменения по сравнению с исходным уровнем фармакодинамических маркеров в плазме и моче, например, MCP-1, C3a, C5a, пропердина и sC5b-9;

2) изменения по сравнению с исходным уровнем клубочковой патологии, основываясь на результатах биопсии почек;

3) концентраций соединения 1 в плазме пациента с С3-гломерулонефритом.

Методология

Это клиническое исследование для проверки безопасности, переносимости и эффективности соединения 1 у пациента с рецидивирующим C3GN при почечной трансплантации.

Пациент будет включен в исследование на основании критерии включения и исключения, которые будут учитывать результаты биопсии, доказывающие наличие рецидивирующего C3GN до начала терапии. Процедуры скрининга будут включать в себя запись демографических данных, истории болезни, истории медикаментозного лечения, физических осмотров и исследований жизненно важных функций, химический анализ крови, гематологию, анализ мочи (включая измерение UPCR), скрининг на вирусы (если не выполнялся в течение предшествующих 12 недель) и оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основе креатинина сыворотки. Базовый уровень СКФ должен составлять не менее 25 мл/мин/1,73 м² для соответствия критериям включения.

В первый день пациент начнет лечение соединением 1. Пациенты будут принимать соединение 1 в дозе 30 мг внутрь дважды в день в течение первых 84 дней. Пациент посетит исследовательский центр в дни 1, 8, 15, 29, 57 и 85. Соединение 1 будет приниматься утром оптимально в течение часа после завтрака и вечером оптимально в течение часа после ужина. Если клиническое состояние пациента стабилизируется или улучшается, и нет никаких побочных эффектов, препятствующих дальнейшему лечению, пациент может продолжить лечение еще на 84-дневный цикл. 84-дневные циклы могут повторяться всего 4 раза по этому протоколу. Во время проведения 84-дневных циклов после первого цикла пациент будет посещать исследовательский центр каждые 4 недели. После того, как пациент прекратит лечение соединением 1, будет 4-недельный период наблюдения.

В 1-й день и последующие дни исследования будут собраны образцы крови и мочи для оценки безопасности, эффективности и фармакокинетических измерений. Во время исследования будут проводиться физические осмотры и оценки жизненно важных функций. Назначение сопутствующей терапии и оценка побочных эффектов будут проводиться при каждом визите. Если это возможно, после соответствующего периода наблюдения будет проведена почечная биопсия для оценки изменений в гистологии почек.

Никакое новое лечение C3GN не может быть добавлено в течение периода исследования (активный период лечения или последующий контроль), если состояние субъекта не ухудшается в той степени, в которой иная терапия необходима в интересах пациента.

Продолжительность лечения соединением 1: 84 дня с последующими 3 повторами 84-дневного цикла, с суммарным периодом до 336 дней.

Продолжительность наблюдения после окончания лечения исследуемым соединением: 4 недели.

Состояние пациента будет оценено исследователем в конце исследования, и по мере необходимости будет предоставлен соответствующий стандарт лечения.

Основные критерии включения

1. Доказанный диагноз C3 GN на основе биопсии почек в течение 8 недель до скрининга;
2. СКФ ≥25 мл/мин/1,73 м² (по формуле MDRD);
3. При наличии партнера по деторождению следует использовать адекватную контрацепцию на протяжении всего исследования и в течение как минимум 3 месяцев после завершения терапии; адекватная контрацепция определяется как контрацепция,

дающая менее 1% ошибок в год (комбинированная контрацепция эстрогеном и прогестогеном (пероральный, внутривагинальный или трансдермальный) или гормональная контрацепция только прогестогеном (пероральная, инъекционная или имплантируемая), внутриматочная система, внутриматочная система высвобождения 5 гормонов, двусторонняя закупорка труб, вазэктомированный партнер или половое воздержание);

4. Готовность и возможность дать письменное обоснованное согласие и соблюдать требования протокола исследования; а также

5. Исследователь оценивает наличие иных заболеваний, исходя из истории болезни,

10 физического осмотра и клинических лабораторных исследований. Пациенты, имеющие клинические лабораторные показатели, которые находятся за пределами нормальных значений (кроме тех, которые указаны в критериях исключения) и/или другие аномальные клинические данные, которые, по мнению исследователя, не имеют 15 клинического значения, могут быть включены в исследование.

Основные критерии исключения

1. Протеинурия > 8 г/сут (или > 8 г/г креатинина);

2. Использование экулизумаба в течение 26 недель до терапии;

3. Наличие в истории любой формы рака в течение 5 лет до скрининга, за исключением иссеченного базального клеточного или плоскоклеточного раков кожи или карциномы 20 in situ, таких как карцинома шейки матки или груди in situ, которые были вырезаны или полностью удалены, и отсутствуют локальные рецидивы или метастазирования;

4. Положительный результат теста скрининга на вирусы ВГВ, ВГС или ВИЧ;

5. Любая инфекция, требующая антибиотикотерапии, которая не прекращалась до начала лечения соединением 1 в день 1;

25 6. Количество лейкоцитов меньше 4000/мкл или количество нейтрофилов менее 2000/мкл или количество лимфоцитов менее 1000/ мкл;

7. Гемоглобин менее 9 г/дл (или 5,56 ммоль/л) при скрининге;

8. Показатели заболевания печени; AST, ALT, щелочная фосфатаза или билирубин в 3 раза превышают верхний предел нормы;

30 9. Наличие участия в любом клиническом исследовании исследуемого продукта в течение 30 дней до скрининга или в течение 5 периодов полураспада после приема последней дозы; а также

10. Наличие в истории какого-либо заболевания или болезни, которые, по мнению исследователя, могут подвергнуть субъекта неприемлемому риску при участии в

35 исследовании.

Продолжительность лечения и наблюдения

Пациент будет проходить скрининг в течение периода, который не должен превышать 21 день до первого дня терапии. Период лечения соединением 1 составляет не менее 84 дней и не более 336 дней, и пациент будет наблюдаваться еще в течение 4 недель (28 дней) 40 после прекращения терапии.

Насколько это возможно, любые нежелательные явления, которые считаются связанными с исследуемым лекарством и которые продолжаются при отмене терапии, будут отслеживаться до разрешения или до тех пор, пока не будет установлено, что ситуация является стабильной. Состояние пациента будет оценено исследователем в 45 конце исследования, и по мере необходимости будет предоставлен соответствующий стандарт лечения.

Оценки безопасности

Оценка безопасности включает нежелательные явления, отклонения при физическом

осмотре, исследование жизненно важных функций и клинические лабораторные тесты (включая химический анализ крови, гематологию и анализ мочи).

Оценка эффективности

Оценка эффективности включает:

- ⁵ 1) ПЦР первой порции утренней мочи;
- 2) СКФ, вычисленный по формуле MDRD на основе креатинина сыворотки;
- 3) фармакодинамические маркеры плазмы и мочи, например, MCP-1, C3a, C5a, пропердин и sC5b-9;

- 4. Оценка воспаления почечных клубочков (например, полулуния, инфильтрат воспалительных клеток, эндокапиллярная пролиферация) и отложение C3 в исследуемом образце биопсии почек;

Фармакокинетические оценки

- Концентрации соединения 1 и возможных метаболитов будут определяться в плазме, приготовленной из 2 мл образцов крови, собранных в пробирки с ЭДТА в дни 8, 15, 15, 29, 57 и 85. Дата и время последнего приема дозы соединения 1 будут записаны перед сбором проб для измерения соединения 1. Образцы будут заморожены при -70°C или ниже и отправлены для анализа на сухом льду.

Образцы плазмы будут по-прежнему собираяться каждые 4 недели в течение любых последующих 84-дневных циклов.

²⁰ Фармакодинамические маркеры

- Образцы плазмы будут собираяться в день 1 (до терапии) и дни 8, 15, 29, 57 и 85 для измерений фармакодинамических маркеров, включая, например, фрагменты комплемента и уровни воспалительных цитокинов и хемокинов. Образцы мочи также будут собираяться в день 1 (до терапии) и дни 8, 15, 29, 57 и 85 для оценки биомаркеров, 25 включая, например, MCP-1, фрагменты комплемента и уровни воспалительных хемокинов и цитокинов.

Образцы плазмы и мочи будут по-прежнему собираяться каждые 4 недели в течение любых последующих 84-дневных циклов.

Гистология почек

- ³⁰ Материалы, полученные при биопсии почек, будут анализироваться с помощью окрашивания реактивом Шиффа (PAS), иммунофлюоресцентного окрашивания для определения C3, C5b-9 и других маркеров. Также может быть выполнена электронная микроскопия.

Статистические методы

³⁵ Демография и базовые характеристики

- Все базовые характеристики пациента и демографические данные (возраст, пол, раса, этническая принадлежность, вес, рост, индекс массы тела, статус курения, результаты исследований на вирусы, продолжительность заболевания C3 (начиная со времени первого диагноза, основанного на биопсии почек), истории трансплантации почек, 40 СКФ, протеинурия (ПЦР), MCP-1 мочи: соотношение креатинина, аномалии физического осмотра, история болезни, предыдущие (в течение 6 месяцев до скрининга) и сопутствующие препараты (включая другие методы лечения C3 GN) будут регистрироваться при включении в исследование.

Анализ безопасности

- ⁴⁵ Первичной конечной точкой безопасности является проявление у пациентов нежелательных явлений.

Другие конечные точки безопасности включают:

- 1) изменение всех лабораторных показателей безопасности по сравнению с

исходными;

2) изменение показателей жизненно важных функций.

Будут перечислены все данные о клинической безопасности и переносимости.

Лекарственные побочные явления, возникающие при лечении, будут перечислены и поделены на классы по системам органов, по родству и по максимальной степени тяжести. Будут перечислены серьезные нежелательные явления и нежелательные явления, ведущие к выходу из исследования. Жизненно важные функции и их изменения от исходного уровня будут перечислены во время визитов в ходе исследования. Лабораторные данные (фактические значения и изменения от базового уровня) будут указаны во время визитов в ходе исследования. Аномальные лабораторные значения будут отмечены.

Анализ эффективности

Первичные конечные точки эффективности - это изменение от базовой линии в течение периода лечения СКФ и результатов ПЦР первой утренней порции мочи.

Другие конечные точки эффективности включают:

1) процентное изменение от исходного уровня в плазме и моче биомаркеров, например, MCP-1, C3a, C5a, пропердина и sC5b-9;
2) изменение от исходного уровня до последующей биопсии в воспалении почечных клубочков (полулуния, инфильтрат воспалительных клеток, эндокапиллярная пролиферация), отложения C3 и отложения C5b-9.

Изменение и процентное изменение параметров эффективности в течение 4-недельного периода наблюдения также будут оцениваться для определения эффекта вне лечения.

Фармакокинетический анализ

Образцы плазмы будут собираться в дни 8, 15, 29, 57 и 85 для определения

концентрации соединения 1 (и метаболитов) в плазме. Плазменные концентрации соединения 1 будут перечислены и нанесены на график монитором клинического исследования.

Пример 2. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки безопасности и эффективности соединения 1 у пациентов с C3-гломерулопатией

Запланированный протокол исследования

Цель

Целью данного исследования является оценка влияния терапии соединением 1 на активность почечной болезни у пациентов с C3-гломерулопатией (C3G). Цель состоит в том, чтобы замедлить или облегчить заболевание почек с помощью лечения соединением 1 у этих пациентов.

Задачи

Основная задача - оценить эффективность соединения 1 по сравнению с плацебо на основе гистологических изменений в патологии C3G по материалам биопсии почек, проведенных до и во время лечения.

Вторичные задачи этого исследования включают оценку:

1) безопасности соединения 1 по сравнению с плацебо, оцененной по частоте нежелательных явлений, изменениям клинических лабораторных показателей и жизненно важных функций;
2) изменений лабораторных показателей заболевания почек, включая скорость клубочковой фильтрации (СКФ), протеинурию и экскрецию с мочой хемоаттрактанта для моноцитов (MCP-1), при лечении соединением 1 по сравнению с плацебо;
3) изменений качества жизни, связанного со здоровьем, основанных на опросниках

Short Form-36 версии 2 (SF-36 v2) и EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L), при лечении соединением 1 по сравнению с плацебо;

4) оценка фармакокинетического профиля соединения 1 у пациентов с С3-гломерулопатией.

5 Кроме того, изменения по сравнению с исходным состоянием уровней маркеров альтернативных путей комплемента, например, С3, С3d, С3c, С3adesArg, С5, С5a, С5b-9, С5adesArg и других маркеров воспаления, могут оцениваться в плазме/сыворотке или моче в течение периода лечения.

Методология

10 Это исследование фазы 2 для проверки эффективности, безопасности и переносимости соединения 1 у пациентов с С3G, включая как С3GN, так и БПД. Подходящие пациенты будут стратифицированы на основе двух факторов:

1) С3GN или БПД, и

2. Наличие или отсутствие трансплантации почки, до рандомизации.

15 Затем пациенты будут рандомизированы, 1: 1, пациенты будут получать 30 мг соединения 1 два раза в день или подходящее плацебо в течение 26 недель в режиме двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. За 26-недельным двойным слепым периодом последует 26-недельный период, в течение которого все пациенты получат препарат соединения 1.

20 Пациенты будут включены в исследование на основе скрининга, подтверждающего диагноз С3-гломерулопатии, доказанный биопсией (т.е. на 2 уровня более сильного окрашивания С3, чем любая комбинация IgG, IgM, IgA и С1q) и наличие показателей воспаления, таких как инфильтрация лейкоцитов и/или эндокапиллярная пролиферация.

25 Период скрининга будет составлять до 28 дней. Процедуры скрининга будут включать в себя письменное информированное согласие, демографию, историю болезни, медикаментозную историю болезни, физический осмотр и исследования жизненно важных функций, ЭКГ (12-lead ECG), тест на беременность в сыворотке для женщин детородного возраста, химический анализ сыворотки (включая креатинин сыворотки), гематологию, анализ мочи: соотношение креатинина (ПЦР), скрининг на вирусы и 30 туберкулез. Если у пациента не было биопсии почек в течение последних 12 недель перед проведением исследования, необходимо провести биопсию почек. Перед началом лекарственного лечения будут собраны образцы крови для следующих измерений для создания базового профиля для всех пациентов:

1) С3, С3d, С3c, С3adesArg и С4;

35 2) С3-нефритический фактор;

3) С5, С5a, С5b-9, С5adesArg;

4) сывороточные факторы комплемента Н и В;

5) определение парапротеина сыворотки;

6) мутация фактора комплемента Н, связанного с протеином 5 (CFHR5).

40 Пациенты, отвечающие критериям включения, начнут получать медикаментозное лечение в 1-й день. Пациенты получат соединение 1 30 мг или подходящее плацебо перорально два раза в день. Период лечения составляет 52 недели (364 дня). Исследуемый препарат будет приниматься утром предпочтительно с пищей, и вечером предпочтительно с пищей, примерно через 12 часов после утренней дозы. Пациенты, 45 получающие плацебо в течение первых 26 недель, получат соединение 1 в ослепленном кроссовере. После 364-дневного периода лечения все пациенты будут наблюдаться в течение 8 недель (56 дней) без лечения.

После 1-го дня исследования будут собираться образцы крови и мочи для оценки

безопасности, эффективности и фармакокинетики и биомаркеров. Тест на беременность в сыворотке для женщин детородного возраста будет проводиться регулярно в течение 52-недельного периода лечения и в конце 8-недельного периода наблюдения. Во время исследования будут проводиться физические осмотры и оценки жизненно важных

5 функций. Качество жизни, связанное со здоровьем, будет периодически оцениваться в ходе исследования с использованием опросников EQ-5D и SF-36 v2. Изучаемый препарат будет распределяться, при этом будет организован надзор за лекарством. Назначение сопутствующей терапии и оценка побочных эффектов будут проводиться при каждом визите. Последующая биопсия почек будет выполнена в следующие моменты времени:

- 10 1) после 26-недельного плацебо-контролируемого периода лечения;
- 2) если пациент рано вышел из исследования и
- 3) после 52-недельного периода лечения.

Если пациент находится на другом иммуносупрессивном лечении в начале исследования, доза (дозы) сопутствующего иммуносупрессивного лечения не может 15 быть увеличена во время исследования. Лечение этими другими препаратами может быть уменьшено или остановлено во время исследования, если это соответствует состоянию пациента. Никакие новые методы лечения не могут быть добавлены в течение периода исследования (активный период лечения или последующий контроль), если состояние пациента не ухудшится до такой степени, что исследователь считает, что иная 20 терапия необходима в интересах пациента. Это будет считаться неудачей лечения.

Пациенты, у которых будет наблюдаться ухудшение функции почек, основанное на увеличении креатинина сыворотки, по меньшей мере, на 50% (подтверждено повторным измерением через 2 недели), которое не может быть иначе объяснено (например, обезвоживание, новые лекарства), или увеличении протеинурии > 3 г/г креатинина от 25 исходного уровня или до уровня > 8 г/г (подтверждено повторным измерением через 2 недели) в течение 52-недельного периода лечения, выйдут из лечения в исследовании и будут лечиться по усмотрению их врача. Они останутся в исследовании для наблюдения и регистрации результатов. Это будет считаться неудачей лечения.

Для исследовательских центров, где зарегистрировано участие подростков (от 12 до 30 17 лет), дозы соединения 1 или плацебо первоначально будут даваться на основе массы тела, зафиксированной при скрининге, и доза будет скорректирована на основе показателей концентрации соединения 1 в плазме, как показано в таблице ниже.

Только у 12-17-летних пациентов образцы крови будут отбираться до терапии и в 35 часы 0,5, 1, 2, 3, 4 и 6 после первой дозы соединения 1 в день 1, а образцы плазмы будут отправлены в центральную лабораторию для оперативного измерения концентрации соединения 1 и его метаболитов у этих пациентов. Корректировка дозы будет производиться на основе AUC₀₋₆, как показано в таблице ниже. Эти пороги AUC₀₋₆ основаны на среднем уровне соединения 1 в плазме (525 нг · час/мл) и одном стандартном отклонении (174 нг · ч/мл) выше или ниже среднего у взрослых пациентов 40 из исследования фазы 2 CL002_168 в AAV.

Вес тела	Исходная доза соединения 1/ плацебо	Соединение 1 в плазме AUC ₀₋₆ (нг·час/мл) в день 1	Корректировка дозы соединения 1
< 40 кг (88 фунтов)	10 мг два раза в день	≥ 351	Нет
		< 351	Увеличить дозу до 20 мг два раза в день
40-55 кг (88-121 фунтов)	20 мг два раза в день	351-699	Нет
		< 351	Увеличить дозу до 30 мг два раза в день
		> 699	Уменьшить дозу до 10 мг два раза в день

>55 кг (121 фунтов)	30 мг два раза в день	≤ 699	Нет
		> 699	Уменьшить дозу до 20 мг два раза в день

Пациенты будут посещать исследовательский центр во время скрининга и в первый день (базовый уровень) и в недели 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 32, 38, 44, 52 и 60.

Продолжительность двойного слепого лечения соединением 1 или плацебо: 26 недель.

Продолжительность лечения соединением 1 после двойного слепого периода лечения: 26 недель.

Продолжительность наблюдения после окончания лечения исследуемым соединением: 8 недель.

Пациенты будут выведены из исследования, когда все процедуры посещения недели 60 будут завершены. Состояние пациента будет оцениваться исследователем в конце клинического исследования (неделя 60), и по мере необходимости всем пациентам будет предоставлен соответствующий стандарт лечения.

Количество пациентов

В это исследование будет включено около 44 мужчин или женщин с С3-гломерулопатией. Пациенты, которые вышли из исследования до визита 26 недели, могут быть заменены.

Основные критерии включения

1. Доказанный диагноз С3-гломерулопатии, или БПД, или С3GN на основе биопсии почек (на 2 уровня более сильное окрашивание С3, чем любая комбинация IgG, IgM, IgA и C1q), и наличие показателей воспаления, таких как инфильтрация лейкоцитов и/или эндокапиллярная пролиферация, наблюдаемые при биопсии почек, взятой в течение 12 недель до скрининга или во время скрининга; пациенты с пересадкой почки имеют право на участие в исследовании.

2. Уровень С5b-9 в плазме выше верхнего предела контрольного диапазона центральной лаборатории.

3. Мужчины или женщины в возрасте не менее 18 лет; подростки (12-17 лет) могут быть включены, если утверждены протоколом исследования; женщины детородного возраста могут участвовать, если во время и, по крайней мере, три месяца после завершения исследования используется адекватная контрацепция; мужчины с партнерами по деторождению могут участвовать в исследовании, если у них была вазэктомия не менее 6 месяцев до рандомизации, или если во время и, по крайней мере, три месяца после завершения исследования используется адекватная контрацепция; адекватная контрацепция определяется как контрацепция, дающая менее 1% ошибок в год (комбинированная контрацепция эстрогеном и прогестогеном (пероральный, внутривагинальный или трансдермальный) или гормональная контрацепция только прогестогеном (пероральная, инъекционная или имплантируемая), внутриматочная система, внутриматочная система высвобождения гормонов, двусторонняя закупорка труб, вазектомированный партнер или половое воздержание).

4. Готовность и возможность дать письменное обоснованное согласие и соблюдать требования протокола исследования; для пациентов от 12 до 17 лет письменное информированное согласие должно быть получено от законного опекуна в соответствии с региональными законами или правилами; а также

5. Исследователь оценивает наличие иных заболеваний, исходя из истории болезни, физического осмотра и клинических лабораторных исследований. Пациенты, имеющие клинические лабораторные показатели, которые находятся за пределами нормальных значений (кроме тех, которые указаны в критериях исключения) и/или другие

аномальные клинические данные, которые, по мнению исследователя, не имеют клинического значения, могут быть включены в исследование.

Основные критерии исключения

1. Беременность или уход за ребенком.

5 2. Протеинурия > 8 г/сут (или > 8 г/г креатинина).

3. Более 50% интерстициального фиброза по гистологии почек.

4. Использование экулизумаба в течение 26 недель до исследования.

5. Вторичное С3 заболевание, например, заболевание, связанное с инфекцией, или связанное с другим системным или аутоиммунным заболеванием.

10 6. В настоящее время пациент находится на диализе или, есть вероятность, что диализ потребуется в течение 7 дней.

7. Наличие в истории любой формы рака в течение 5 лет до скрининга, за исключением иссеченного базального клеточного или плоскоклеточного раков кожи или карциномы *in situ*, таких как карцинома шейки матки или груди *in situ*, которые были вырезаны или 15 полностью удалены, и отсутствуют локальные рецидивы или метастазирования.

8. Положительный результат теста скрининга на вирусы ВГВ, ВГС или ВИЧ.

9. Диагноз туберкулеза, основанный на анализе высвобождения интерферона γ (IGRA), тестирования кожи с очищенным протеином туберкулина (PPD) или 20 рентгенографии грудной клетки, проводимой при скрининге или в течение 6 недель до скрининга.

10. Количество лейкоцитов менее 3500/мкл или количество нейтрофилов менее 1500/мкл или количество лимфоцитов менее 800/мкл до начала исследования.

11. Показатели заболевания печени; AST, ALT, щелочная фосфатаза или билирубин в 3 раза превышают верхний предел нормы.

25 12. Наличие гиперчувствительности к соединению 1 или неактивным ингредиентам.

13. Наличие участия в любом клиническом исследовании исследуемого продукта в течение 30 дней до скрининга или в течение 5 периодов полураспада после приема последней дозы; а также

30 14. Наличие в истории какого-либо заболевания или болезни, которые, по мнению исследователя, могут подвергнуть субъекта неприемлемому риску при участии в исследовании.

Продолжительность лечения и наблюдения

Пациенты будут проходить скрининг в течение периода, не превышающего 28 дней до первого дня исследования. Период лечения составляет 52 недели (364 дня), и все 35 пациенты будут наблюдаваться в течение 8 недель (56 дней) после окончания лечения.

Насколько это возможно, любые нежелательные явления, которые считаются связанными с исследуемым лекарством и которые продолжаются при отмене терапии, будут отслеживаться до разрешения или до тех пор, пока не будет установлено, что ситуация является стабильной. Состояние пациента будет оценено исследователем в 40 конце исследования, и по мере необходимости будет предоставлен соответствующий стандарт лечения.

Оценка безопасности

Оценка безопасности включает нежелательные явления, отклонения при физическом осмотре, исследование жизненно важных функций и клинические лабораторные тесты 45 (включая химический анализ крови, гематологию и анализ мочи).

Оценка эффективности

Оценка эффективности включает:

1) гистология почек для определения индекса гистологической активности C3G (CHI);

- 2) СКФ, вычисленный по формуле MDRD на основе креатинина сыворотки;
- 3) ПЦР первой порции утренней мочи;
- 4) MCP-1 первой порции утренней мочи: креатинин;
- 5) EQ-5D-5L и SF-36 v2.

5 **Фармакокинетические оценки**

Концентрации соединения 1 и метаболитов будут определяться в плазме в соответствии с таблицей времени и событий.

Фармакодинамические маркеры

Образцы плазмы/сыворотки будут собираться в соответствии с таблицей времени и

- 10* события для измерений фармакодинамических маркеров, включая, например, фрагменты комплемента и уровни воспалительных цитокинов и хемокинов. Образцы мочи также будут собираться в соответствии с таблицей времени и событий для оценок биомаркеров, включая, например, фрагменты комплемента, sCD163 и уровни воспалительных хемокинов и цитокинов.

15 **Гистология почек**

Для оценки приемлемости образцы биопсии почек будут оцениваться с помощью иммунофлюоресцентного окрашивания для определения C3 и иммуноглобулинов.

Пациенты должны иметь доказанный диагноз C3-гломерулопатии, или БПД, или C3GN на основе биопсии почек (на 2 уровня более сильное окрашивание C3, чем любая

- 20* комбинация IgG, IgM, IgA и C1q), и наличие показателей воспаления, таких как инфильтрация лейкоцитов и/или эндокапиллярная пролиферация, наблюдаемые при биопсии почек, взятой в течение 12 недель до скрининга или во время скрининга.

Все материалы, полученные при биопсии почек, также будут анализироваться с помощью окрашивания гематоксилин-эозином (H & E), реактивом Шиффа (PAS),

- 25* трихромного окрашивания и окрашивания серебром (Jones methenamine silver staining). Эти результаты биопсии почек будут оцениваться центральным исследователем, ослепленным по назначению лечения, с помощью слайдов, либо с помощью электронных изображений высокого разрешения.

Центральный исследователь определит степень активности болезни и хроничность.

30 **Статистические методы**

Демография и базовые характеристики

Все базовые характеристики пациента и демографические данные (возраст, пол, раса, этническая принадлежность, вес, рост, индекс массы тела, результаты исследований на вирусы, продолжительность заболевания C3-гломерулопатией (начиная со времени

- 35* первого диагноза, основанного на биопсии почек), СКФ, протеинурия (ПЦР), уровни маркеров комплемента, MCP-1 мочи: соотношение креатинина, аномалии физического осмотра, история болезни, предыдущие (в течение 6 месяцев до скрининга) и сопутствующие лекарства (в том числе другие методы лечения C3-гломерулопатии) будут регистрироваться исследовательским центром при включении в исследование,

- 40* привязаны к номеру пациента, а также будут суммированы.

Анализ эффективности

Первичной конечной точкой эффективности является процентное изменение от базовой линии до 26-й недели индекса гистологической активности C3G (CHI). Группы соединения 1 и плацебо будут сравниваться с помощью ANCOVA, где в качестве

- 45* факторов будут группы лечения и группы рандомизации (C3GN или БПД, а также с трансплантацией почки или нет), а в качестве ковариата - базовый уровень. Оценки точек и соответствующие доверительные интервалы 95% будут оценены для разницы между соединением 1 и контрольной группой плацебо.

Так как группа плацебо будет получать соединение 1 в течение вторых 26 недель исследования, изменение CHI с 26-й по 52-й неделю в контрольной группе плацебо будет сравниваться с изменением от базовой линии до 26-й недели в этой группе. Этот анализ будет проводиться парным t-тестом. Оценки точек и соответствующие доверительные интервалы 95% будут оценены для разницы между вторыми 26 неделями (терапия соединением 1) и первыми 26 неделями (лечение плацебо).

Изменение CHI от базовой линии до 52-й недели также будет сравниваться с изменением от базовой линии с 26-й неделей в контрольной группе плацебо с использованием аналогичной методологии, описанной для первичной конечной точки эффективности.

Другие конечные точки эффективности включают:

- 1) процентное изменение CHI для хроничности болезни от базового уровня в течение плацебо-контролируемого 26-недельного периода лечения;
- 2) изменение и процентное изменение от исходного уровня СКФ в течение плацебо-контролируемого 26-недельного периода лечения;
- 3) процентное изменение от исходного уровня ПЦР первой порции утренней мочи в течение плацебо-контролируемого 26-недельного периода лечения;
- 4) процентное изменение от базового уровня MCP-1 мочи: соотношение креатинина в течение плацебо-контролируемого 26-недельного периода лечения;
- 5) изменение от базового уровня EQ-5D-5L и SF-36 v2 (домены и компоненты) в течение плацебо-контролируемого 26-недельного периода лечения.

Непрерывные переменные, включая СКФ, ПЦР мочи, MCP-1 мочи: соотношение креатинина, EQ-5D-5L и SF-36 v2, будут проанализированы с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) с группой лечения, визитами, взаимодействием с пациентами и рандомизацией (C3GN или БПД, а также с трансплантиацией почки или нет) в качестве факторов, и базовым уровнем - в качестве ковариата. Пациенты будут рассматриваться как повторные единицы измерения во время посещений. Оценки точек и соответствующие доверительные интервалы 95% будут оцениваться по разнице между группой соединения 1 и контрольной группой в течение 26 недель с использованием простого контраста с моделью. Подобно первичной конечной точке, вторые 26 недель будут сопоставлены с первыми 26 неделями для группы плацебо.

Изменение и процентное изменение параметров эффективности в течение 8-недельного периода наблюдения также будут оцениваться для определения эффекта вне лечения.

Будет отмечено изменение от базовой линии уровней маркеров альтернативных путей комплемента.

Сводная статистика будет рассчитана для каждой из конечных точек эффективности. Для непрерывных переменных рассчитываются числа, средние значения, медианы, диапазоны, стандартные отклонения, стандартные ошибки и 95% доверительные интервалы. Геометрические средние будут рассчитаны для ПЦР мочи и MCP-1: креатинин и других измерений, которые не подчиняются нормальному распределению.

Анализ безопасности

Конечные точки безопасности включают:

- 1) частоту случаев возникновения серьезных нежелательных явлений, побочных эффектов и выходов из исследования из-за нежелательных явлений;
- 2) изменение всех лабораторных показателей безопасности по сравнению с исходными;
- 3) изменение показателей жизненно важных функций по сравнению с исходными.

Все пациенты, которые рандомизированы и получают по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата, будут включены в группу по исследованию безопасности.

Все данные о клинической безопасности и переносимости будут перечислены группой лечения и пациентом и будут обобщены группой лечения.

5 Все сообщаемые нежелательные явления будут закодированы с использованием MedDRA и поделены на классы по системам органов, и перечислены, в предпочтительных и дословных терминах.

Лекарственные побочные явления, возникающие при лечении, будут перечислены и обобщены группой лечения, поделены на классы по системам органов, по родству и
10 по максимальной степени тяжести.

Серьезные побочные эффекты и нежелательные явления, ведущие к выходу из исследования, будут обобщены группой лечения.

Индивидуальные показатели жизненно важных функций и их изменения по сравнению с базовым уровнем будут перечислены группой лечения, пациентом и монитором
15 клинических исследований и обобщены группой лечения.

Лабораторные данные (фактические значения и изменения от базового уровня) будут перечислены группой лечения, пациентом и монитором клинических исследований.

Аномальные лабораторные значения будут отмечены. Лабораторные данные также будут обобщены группой лечения и монитором клинических исследований. Монитором

20 клинических исследований будут созданы таблицы изменений для изменений лабораторных параметров.

Фармакокинетический и фармакодинамический анализ маркеров

Образцы плазмы будут собраны в ходе исследования для определения РК-профиля соединения 1 (и метаболитов). Индивидуальные концентрации в плазме соединения 1
25 (и метаболитов) будут перечислены, нанесены на график и обобщены в виде текста и графически. Параметры РК будут рассчитываться на основе концентраций соединения 1 в плазме во время сбора проб по отношению ко времени введения самой последней дозы исследуемого препарата. Параметры РК значимых метаболитов также могут быть рассчитаны.

30 PD-маркеры в плазме и моче будут суммированы и могут быть проанализированы с использованием методов, аналогичных анализу параметров эффективности. У 12-17-летних пациентов, где это возможно, будут определены следующие параметры:

С_{max} - Максимальная концентрация в плазме;

T_{max} - Время достижения максимальной концентрации в плазме;

35 AUC₀₋₆ - Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 6 часов в день 1;

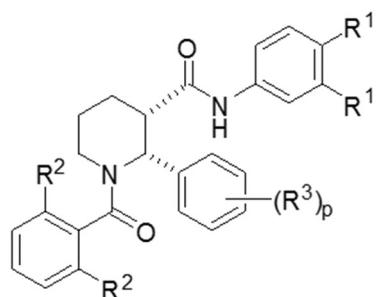
C_{min} - Минимальная концентрации в плазме во время посещений после 1 дня.

Будет оценена взаимосвязь между параметрами РК и функцией почек на основе СКФ.

Данные также могут быть использованы для оценки отношения РК/PD терапии
40 соединением 1. С этой целью изменение и/или процентное изменение от базовой линии показателей ПЦР в моче, СКФ, МСР-1 мочи: креатинина и других биомаркеров могут использоваться в качестве маркеров РД.

(57) Формула изобретения

45 1. Способ лечения человека, страдающего или подверженного СЗ-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу (Ie), или его фармацевтически приемлемой соли,



(Ie)

в которой

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, или -R^c,где каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, или C₁₋₈галогеналкила, и R^c необязательно дополнительно замещен одной гидрокси группой;15 каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₈ алкила;каждый R³ представляет собой -NR^gR^h, где каждый R^g и R^h независимо выбирают из водорода и C₃₋₆ циклоалкила; и

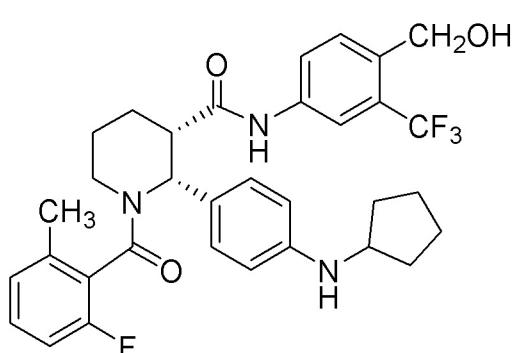
20 р равно 1.

2. Способ по п.1, в котором

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила и C₁₋₃-галогеналкила;25 каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₃алкила;каждый R³ представляет собой NR^gR^h, где каждый R^g и R^h независимо выбирают из водорода и C₄₋₆циклоалкила; и

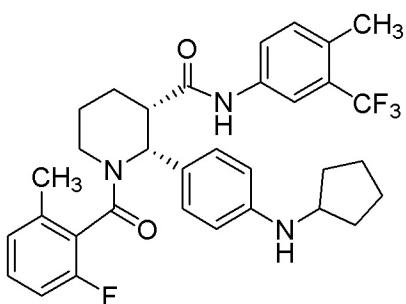
20 р равно 1.

3. Способ по п.1, в котором соединение представляет собой



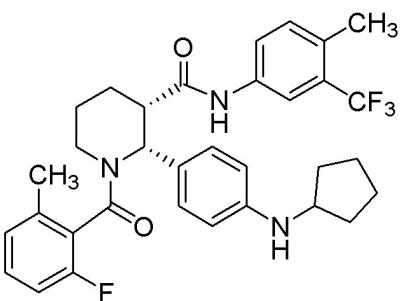
40 или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором соединение представляет собой



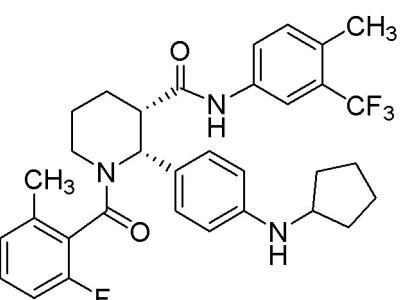
или его фармацевтически приемлемую соль.

- 10 5. Способ замедления темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу



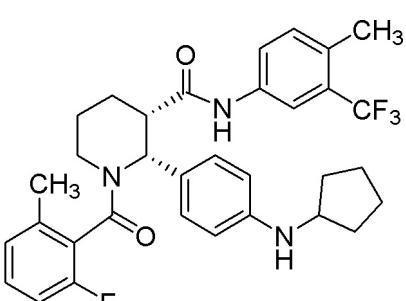
20 или его фармацевтически приемлемой соли.

- 25 6. Способ уменьшения воспаления почечных клубочков у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу



35 или его фармацевтически приемлемой соли.

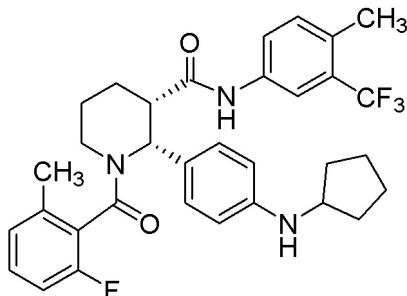
7. Способ устранения эндокапиллярной пролиферации в клубочках у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу



45 или его фармацевтически приемлемой соли.

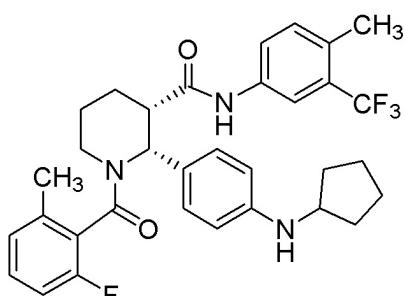
8. Способ уменьшения макрофагов воспаления почечных клубочков у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку

эффективного количества соединения, имеющего формулу



или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ снижения протеинурии у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу



или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором человек страдает от С3-гломерулонефрита.

11. Способ по любому из пп.1-9, в котором человек страдает от прогрессирующего

С3-гломерулонефрита.

12. Способ по любому из пп.1-9, в котором человек страдает от повторного С3-гломерулонефрита после трансплантации почки.

13. Способ по любому из пп.1-9, в котором человек страдает от болезни плотных депозитов.

14. Способ по любому из пп.1-9, в котором С3-гломерулопатия является устойчивой к другому лечению.

15. Способ по любому из пп.1-14, в котором С3-гломерулопатия устойчива к иммунодепрессантам.

16. Способ по любому из пп.1-15, в котором С3-гломерулопатия устойчива к одному или нескольким из препаратов: ритуксимаб, циклофосфамид, миофенолата мофетил, таクロлимус и стероиды.

17. Способ по любому из пп.1-16, в котором у человека улучшается качество жизни, связанное со здоровьем.

18. Способ по п.17, в котором качество жизни, связанное со здоровьем, оценивается с помощью опросников Short Form-36 версии 2 (SF-36 v2) или EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L).

19. Способ по любому из пп.1-18, в котором соединение вводят два раза в день.

20. Способ по любому из пп.1-18, в котором соединение вводят один раз в день.

21. Способ по любому из пп.1-18, в котором соединение вводят перорально.

22. Способ по любому из пп.1-18, в котором человек получает 30 мг соединения два раза в день.

23. Способ по любому из пп.1-18, в котором человек получает 20 мг соединения два раза в день.

24. Способ по любому из пп.1-18, в котором человек получает 10 мг соединения два раза в день.

25. Способ по любому из пп.1-24, в котором у человека имеется мутация фактора комплемента H, связанного с протеином 5 (CFHR5) (a Complement factor H related protein 5).

26. Способ по любому из пп.1-25, в котором человек получает лечение в течение 12 недель.

27. Способ по любому из пп.1-25, в котором человек получает лечение в течение 26 недель.

10 28. Способ по любому из пп.1-25, в котором человек получает лечение в течение 52 недель.

29. Способ по любому из пп.1-25, в котором человек получает постоянное лечение.

30. Способ по любому из пп.1-29, дополнительно включающий введение человеку терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных 15 терапевтических агентов.

31. Способ по п.30, в котором один или несколько дополнительных терапевтических агентов выбраны из иммунодепрессантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина II типа-1 (ARBs) и кортикоステроидов.

20 32. Способ по п.30, в котором один или несколько дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из следующих агентов: циклофосфамид, миофенолата мофетил, ритуксимаб, экулизумаб, такролимус, белимумаб, OMS721, ACH-4471, AMY-101, Acthar Gel, SAND-5, кортикотропин, CDX-1135, рамиприл, периндоприл, лизиноприл, периндоприл аргинин, каптоприл, спирраприл, квинаприл,

25 эналаприл, имидаприл, фозиноприл, зофеноприл, беназеприл, трандолаприл, верапамил, беназеприл, амлодипин, трандолаприл, P-003, цилазаприл, делаприл, моэксиприл, квиназаприл, фозиноприл, темокаприл, лосартан, кандесартан, ирбесатран, телмисартан, олмесартан, валсартан, азилсартан, телмисартан, фимасартан, EMA-401, азилсартана медоксомил калия, спарсертан, кандесартан цилексетил, олмесартан медоксомил, TRV-

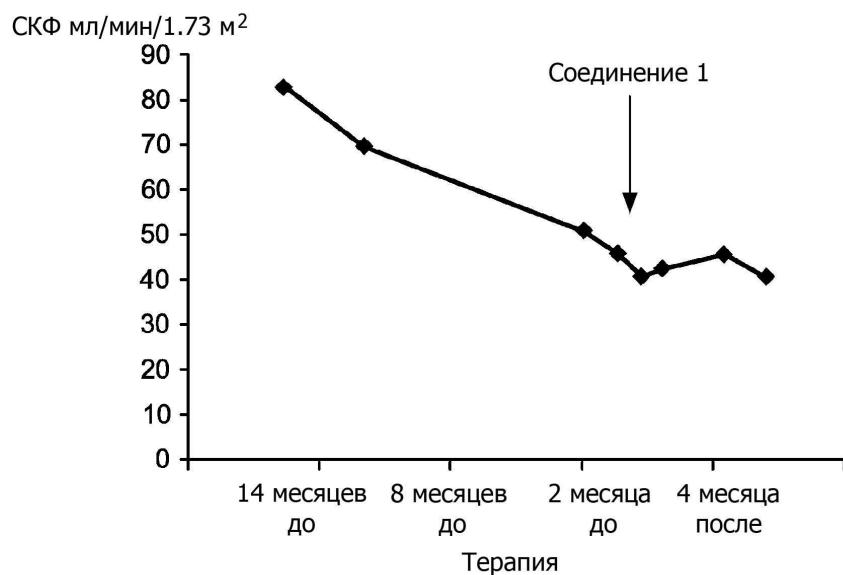
30 027, лосартан калия, YH-22189, азилсартан триметилэтаноламин, аллисартан изопроксил и эпросартан.

35

40

45

На фигуре 1 показана скорость клубочковой фильтрации пациента (СКФ) до и после терапии соединением 1.



На фигуре 2 показано гистопатологическое улучшение после терапии соединением 1.

