

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 026 359**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/551 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2017 PCT/US2017/013132**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.07.2017 WO17123716**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2017 E 17738902 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025 EP 3402486**

(54) Título: **CCX168 para su uso en el tratamiento de glomerulopatía C3**

(30) Prioridad:

**14.01.2016 US 201662278788 P
19.01.2016 US 201662280346 P
08.06.2016 US 201662347450 P
21.09.2016 US 201662397527 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.06.2025

(73) Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.00%)
850 Maude Avenue
Mountain View, California 94043, US**

(72) Inventor/es:

BEKKER, PETRUS

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 026 359 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

CCX168 para su uso en el tratamiento de glomerulopatía C3

5 REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud es una solicitud que reivindica el beneficio de prioridad bajo la Sección 119(e) del título 35 del USC de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/278.788 presentada el 14 de enero de 2016; la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/280.346 presentada el 19 de enero de 2016; la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/347.450 presentada el 8 de junio de 2016; y la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/397.527 presentada el 21 de septiembre de 2016.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 La glomerulopatía C3 (C3G) es una enfermedad rara del riñón (se estima que la prevalencia de C3G es 2-3 por cada 1.000.000 personas). La C3G se caracteriza por deposición de la proteína conocida como C3 (un componente del sistema del complemento del cuerpo) en las unidades de filtración (los glomérulos) del riñón, que indica una participación del complemento en causar el daño del riñón. La glomerulopatía C3 se caracteriza por la evidencia de activación alternativa del complemento basada en la deposición de C3 en los glomérulos. Existen dos formas de la enfermedad: enfermedad de depósitos densos (DDD, llamada antiguamente glomerulonefritis membranoproliferativa [MPGN] tipo II) y glomerulonefritis C3 (C3GN, llamada antiguamente MPGN idiopática). Se han descrito lesiones genéticas que conducen a una regulación defectuosa del complemento, que incluyen mutaciones en el factor H del complemento (CFH), en estos pacientes. Los pacientes con glomerulopatía C3 tienen frecuentemente una elevada proteinuria y deterioro progresivo en la función renal. No hay tratamiento autorizado para los pacientes con glomerulopatía C3, que incluye C3GN. Sin tratamiento, la C3G conduce invariablemente a insuficiencia renal, y el trasplante de riñón es frecuentemente la única opción. Incluso después del trasplante, el nuevo riñón fallará frecuentemente debido a la reaparición de la enfermedad.

30 Anónimo, "ChemoCentryx Rare Disease Drug as Effective as Standard of Care in Mid-Stage Study", (20160106), URL: <http://www.spjnews.com/2016/01/06/chemocentryx-rare-disease-drug-as-effective-as-standard-of-care-in-mid-stage-study/>, describe los resultados de un ensayo CLEAR de fase II con CCX168 en pacientes con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) - asociados vasculitis, o AAV.

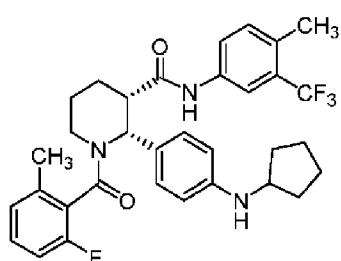
35 Anónimo, "The human C5a receptor (hC5aR) antagonist CCX168 effectively ameliorates a model of ANCA glomerulonephritis (GN) in hC5aR Knock-in Mice", (20100101), páginas 1 - 1, URL: https://integrity.clarivate.com/integrity/xml/xsl/pk_ref_list.xml_show_ficha_ref?p_ref_id=1562433, describe un estudio preclínico de CCX168 en ratones transgénicos en los que el receptor de las anafilatoxinas C5a endógenas se inactivó y la isoforma humana se insertó.

40 Le Quintrec et al., "Eculizumab for Treatment of Rapidly Progressive C3 Glomerulopathy", American Journal of Kidney Diseases, (20141216), vol. 65, n.º 3, páginas 484 - 489, describe la eficacia del inhibidor del complemento terminal eculizumab en 3 pacientes adultos con C3G rápidamente progresiva.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

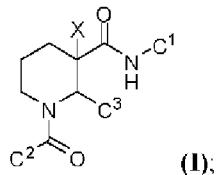
45 La presente divulgación se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto es un antagonista de C5aR como se define en las reivindicaciones.

50 En el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la fórmula



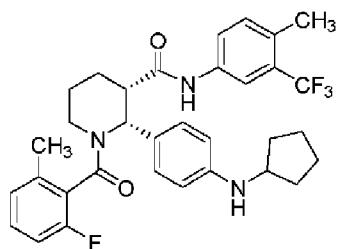
55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un ser humano que padece glomerulopatía del complemento 3.

También se desvela, pero no entra dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el antagonista de C5aR que es un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

- 5 C¹ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹;
- 10 C² es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R²;
- 15 C³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo, y cada C³ se sustituye opcionalmente con de 1-3 sustituyentes R³;
- 20 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -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 y -S(O)₂NR^aR^b; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S;
- 25 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y opcionalmente cuando dos sustituyentes R¹ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensado;
- 30 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -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 y -S(O)₂NR^dR^e; en donde cada R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S; cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d, R^e y R^f se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;
- 35 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -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 y -NHCH₂R^j, en donde X⁴ es un alquieno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada Rⁱ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada R^j se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, Rⁱ y R^j se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino; y
- 40 X es hidrógeno o CH₃;
- 45 En algunas realizaciones, el antagonista de C5aR es un compuesto que tiene la fórmula:

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

- 5 La Figura 1 representa la filtración glomerular estimada (FGe) del paciente antes y después del tratamiento con el compuesto 1.

La Figura 2 representa la mejora histopatológica tras el tratamiento con el compuesto 1.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**ABREVIATURAS Y DEFINICIONES**

15 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca lo contrario, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁₋₈ significa uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. Similarmente, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de dichos grupos alquilo insaturado incluyen
20 vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número de átomos de anillo indicado (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆) y que está completamente saturado o que tiene no más de un doble enlace entre vértices del anillo. "Cicloalquilo" también pretende referirse a anillos bicíclicos y policíclicos de hidrocarburo tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc.
25 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente, y el (los) átomo(s) de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama,
30 valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, piran, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina y similares. Un grupo heterocicloalquilo se puede unir al resto de la molécula a través de un carbono del anillo o un heteroátomo.

35 El término "alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica por -CH₂CH₂CH₂CH₂- . Normalmente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente divulgación los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquileno inferior" es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta que tiene, en general, cuatro o menos átomos de carbono. Similarmente, "alquenileno" y "alquinileno" se refieren a las formas insaturadas de "alquileno" que tienen dobles o triples enlaces, respectivamente.

40 El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se establezca lo contrario, un radical de hidrocarburo estable de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. El (Los) heteroátomo(s) O, N y S se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si se puede colocar en cualquier posición del grupo heteroalquilo, que incluye la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos 45 pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Similarmente, los términos "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", por sí mismos o en combinación con otro término, significan, a menos que se establezca lo contrario, un grupo alquenilo o grupo alquinilo, respectivamente, que contiene el número establecido de carbonos y que tiene desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. El (Los) heteroátomo(s) O, N y S se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo 50 heteroalquilo.

El término "heteroalquíleno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente, saturado o insaturado o poliinsaturado, derivado de heteroalquilo, como se exemplifica por -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂- , -O-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=C(H)CH₂-O-CH₂- y -S-CH₂-C≡C-. Para grupos heteroalquíleno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera de ambos de los extremos de cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares).

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquilito" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Además, para grupos dialquilamino, las porciones de alquilo pueden ser iguales o diferentes y 10 también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que se une cada uno. Por consiguiente, un grupo representado como -NR^aR^b pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo y similares.

Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, se indica que términos tales como "haloalquilo" incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₄" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se establezca lo contrario, un grupo de hidrocarburo poliinsaturado, normalmente aromático, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados juntos o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y de azufre están oxidados opcionalmente, y el (los) átomo(s) de nitrógeno están cuaternizados opcionalmente. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula mediante un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizinilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, 30 isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Por brevedad, el término "arilo", cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo), incluye anillos tanto de arilo como de heteroarilo, como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares).

Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, incluirán tanto formas sustituidas como sin sustituir del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación. Por brevedad, los términos arilo y heteroarilo se referirán a versiones sustituidas o sin sustituir como se proporciona a continuación, mientras que el término "alquilo" y radicales alifáticos relacionados pretenden referirse a la versión sin sustituir, a menos que se indique que está sustituida.

Los sustituyentes de los radicales alquilo (incluyendo aquellos grupos frecuentemente denominados alquíleno, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SIR'R''R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'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 y -NO₂ en un número que varía desde cero hasta (2 m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. 45 Cada uno de R', R'' y R''' se refiere independientemente a hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C₁₋₈ sin sustituir, grupos alcoxi C₁₋₈ o tioalcoxi C₁₋₈, o grupos aril-alquilo C₁₋₄ sin sustituir. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. El término "acilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical alquilo en donde dos sustituyentes en el carbono que está más próximo al punto de unión para el radical se sustituyen por el sustituyente =O (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₂OR' y similares).

Similarmente, los sustituyentes de los grupos arilo y heteroarilo son variados y, en general, se seleccionan de: -halógeno, -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'', -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', -N₃, perfluoroalcoxi (C_{1-C}₄) y perfluoroalquilo (C_{1-C}₄), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo y heteroarilo sin sustituir, (aril sin sustituir)-alquilo C₁₋₄ y ariloxi-alquilo C₁₋₄ sin sustituir. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo de anillo por un enlace alquíleno de 1-4 átomos de carbono.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en donde T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de desde 0 hasta 2.

- 5 Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o un enlace sencillo, y r es un número entero de desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado se puede sustituir opcionalmente con un doble enlace. Alternativamente, 10 dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-.
- 10 El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término "líquido iónico" se refiere a cualquier líquido que contenga principalmente iones. Preferentemente, en la presente divulgación, "líquido iónico" se refiere a las sales cuyo punto de fusión es relativamente bajo (por ejemplo, inferior a 250 °C). Los ejemplos de líquidos iónicos incluyen, pero no se limitan a, tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio, tetrafluoroborato de 1-hexil-3-metilimidazolio, tetrafluoroborato de 1-octil-3-metilimidazolio, tetrafluoroborato de 1-nonil-3-metilimidazolio, tetrafluoroborato de 1-decil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazolio y bromuro de 1-hexil-3-metilimidazolio, y similares.

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" engloba tanto el tratamiento que modifica la enfermedad como el tratamiento sintomático, cualquiera de los cuales puede ser profiláctico (es decir, antes de la aparición de los síntomas, para prevenir, retrasar o reducir la gravedad de los síntomas) o terapéutico (es decir, después de la aparición de los síntomas, para reducir la gravedad y/o duración de los síntomas). Los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento incluyen, en general, la administración a un paciente de una cantidad eficaz de uno o más compuestos proporcionados en el presente documento. Pacientes adecuados incluyen 25 los pacientes que padecen o son susceptibles a (es decir, tratamiento profiláctico) un trastorno o enfermedad identificada en el presente documento. Pacientes típicos para el tratamiento como se describe en el presente documento incluyen mamíferos, particularmente primates, especialmente seres humanos. Otros pacientes adecuados incluyen animales de compañía domesticados, tales como un perro, gato, caballo, y similares, o un animal de ganado, tal como ganado vacuno, cerdo, ovejas y similares.

- 30 35 Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen 40 funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, potasio, sodio, cinc y similares. Sales 45 derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripripilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen 50 funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como el acético, propiónico, isobutírico, 55 malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente divulgación contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten convertir los compuestos 60 en cualquier sal de adición de base o de ácido.

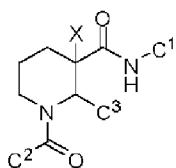
- 65 Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la forma convencional. La forma parental del compuesto se diferencia de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto a efectos de la presente divulgación.

Los compuestos descritos en las realizaciones que siguen se pueden obtener según métodos descritos en los documentos de patente WO 2010/075257, WO 2011/163640 y WO 2016/053890.

REALIZACIONES

5 La presente invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia en cuestión que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con fines informativos únicamente. Cualquier referencia en la descripción a los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia se refieren a los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

10 También se desvela, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía del complemento 3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



15 (I);

20 en donde

C¹ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹;

25 C² es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R²;

C³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo, y cada C³ se sustituye opcionalmente con de 1-3 sustituyentes R³;

30 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno, -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 y -S(O)₂NR^aR^b; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S;

35 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen 40 opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y opcionalmente cuando dos sustituyentes R¹ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensado;

45 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno, -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 y -S(O)₂NR^dR^e; en donde cada R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S; cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d, R^e y R^f se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

55 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

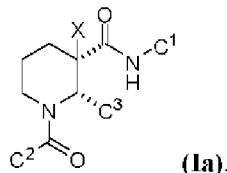
halógeno, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-Rⁱ, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHRⁱ y -NHCH₂Rⁱ, en donde X⁴ es un alquieno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O, S;

o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada Rⁱ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada R^j se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆,

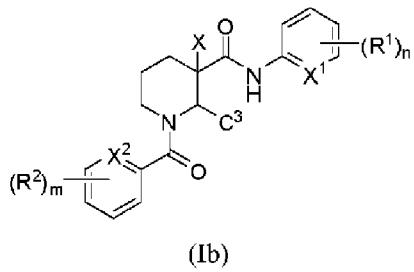
- 5 pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, Rⁱ y R^j se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxí, amino, alquilamino y dialquilamino; y

X es hidrógeno o CH₃;

- 10 También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (Ia):



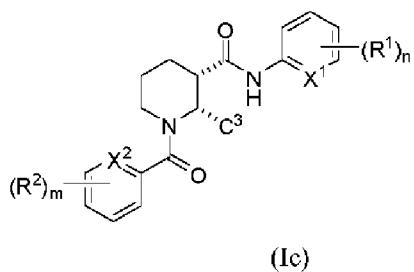
- 15 También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (Ib):



en donde

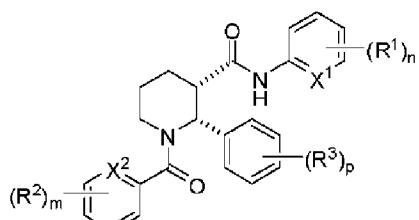
- 20 X¹ se selecciona del grupo que consiste en CH y CR¹;
el subíndice n es un número entero de desde 0 hasta 2;
25 X² se selecciona del grupo que consiste en CH y CR²; y el subíndice m es un número entero de desde 0 hasta 2.

También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (Ic):



30 en donde

- X¹ se selecciona del grupo que consiste en CH y CR¹;
35 el subíndice n es un número entero de desde 0 hasta 2;
X² se selecciona del grupo que consiste en CH y CR²; y
el subíndice m es un número entero de desde 0 hasta 2.
40 También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (Id):



(Id)

en donde

5 el subíndice p es un número entero de desde 0 hasta 3;

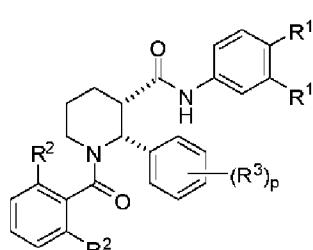
X¹ se selecciona del grupo que consiste en CH y CR¹;

el subíndice n es un número entero de desde 0 hasta 2;

10 X² se selecciona del grupo que consiste en CH y CR²; y

el subíndice m es un número entero de desde 0 hasta 2.

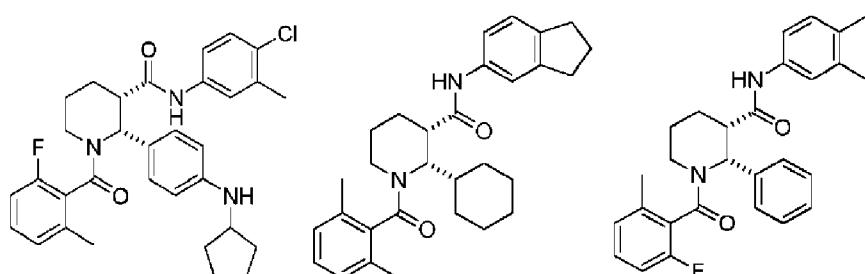
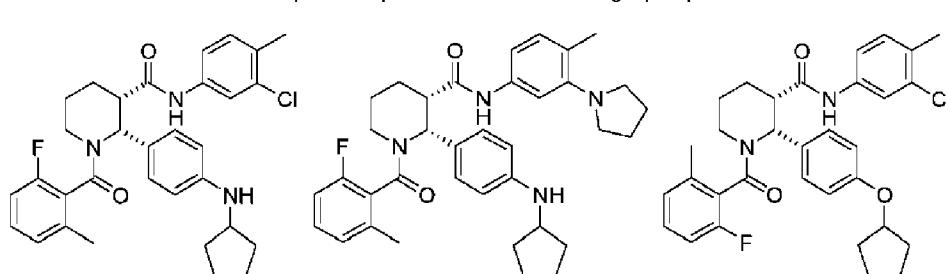
15 También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (Ie):

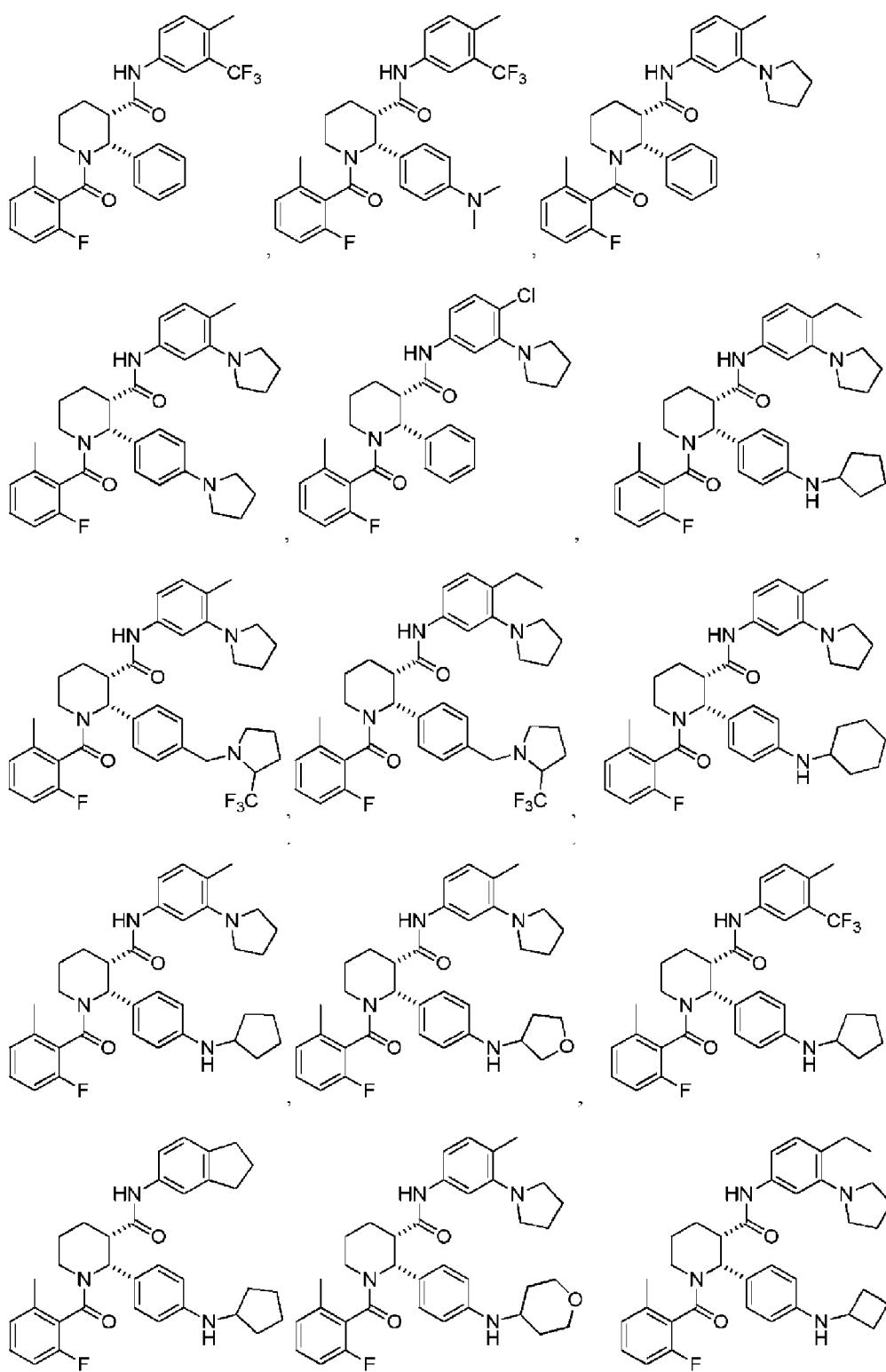


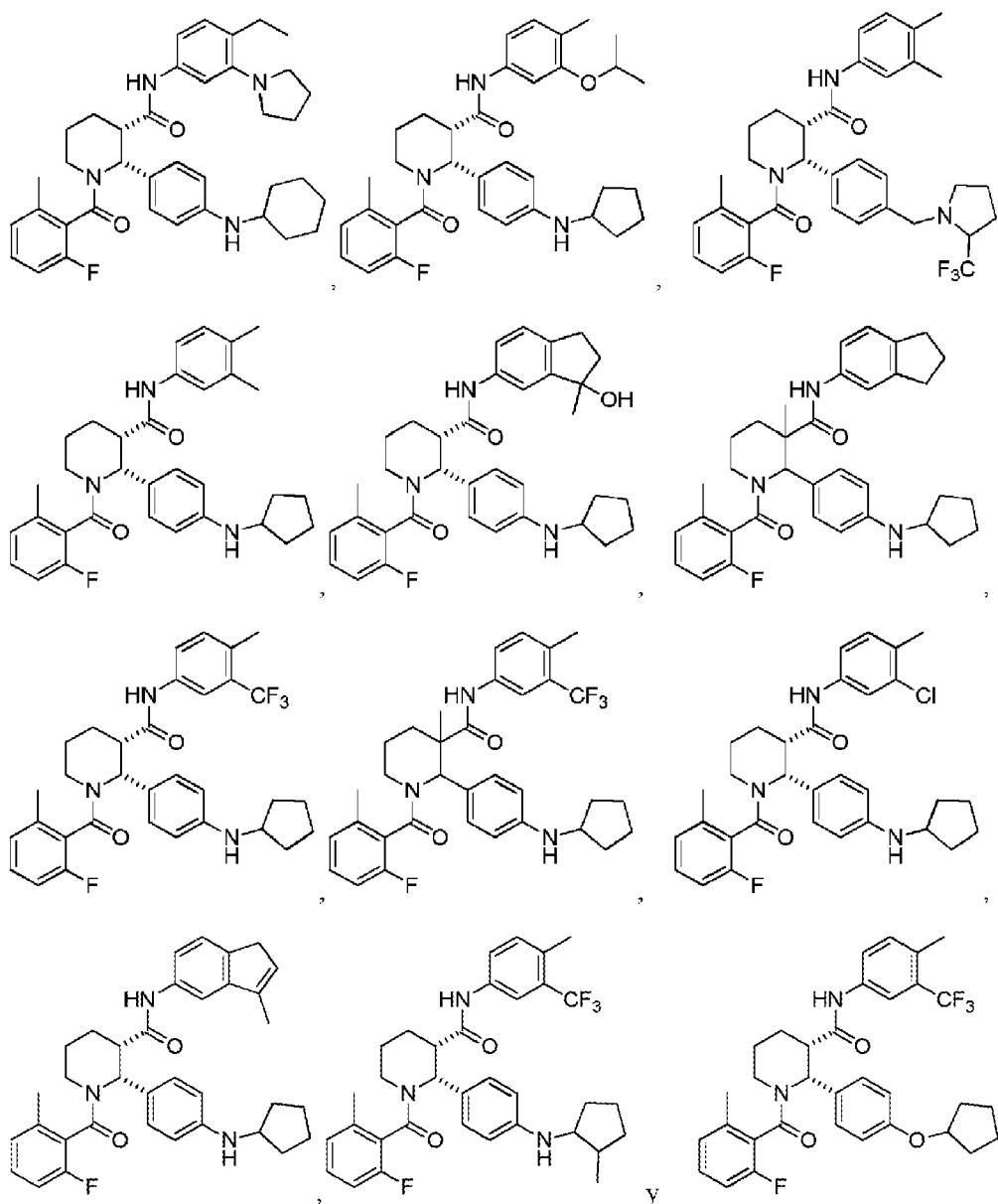
I(e)

en donde p es 0, 1 o 2.

20 También se desvela el compuesto que se selecciona del grupo que consiste en



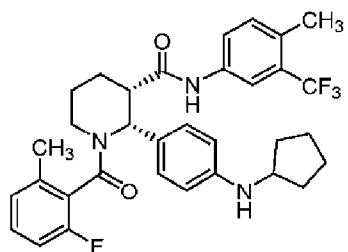




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

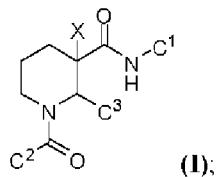
10

En algunas realizaciones, el compuesto es



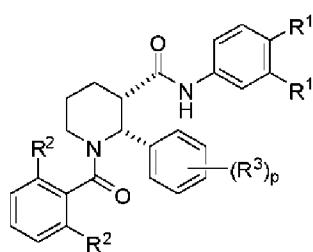
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 También se desvela, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto para su uso en un método de ralentización de la velocidad de disminución de la filtración glomerular estimada (FGe) en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

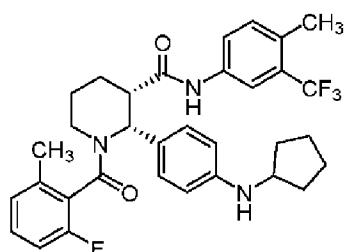
- 5 C¹ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹;
- 10 C² es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R²;
- 15 C³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo, y cada C³ se sustituye opcionalmente con de 1-3 sustituyentes R³;
- 20 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -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 y -S(O)NR^aR^b; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S;
- 25 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y opcionalmente cuando dos sustituyentes R¹ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensado;
- 30 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^dC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d y -S(O)NR^dR^e; en donde cada R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S; cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d, R^e y R^f se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;
- 35 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -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)NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j y -NHCH₂R^j, en donde X⁴ es un alquieno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆,
- 40 pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, R^j y Rⁱ se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino; y
- 45 X es hidrógeno o CH₃;
- 50 También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (le):



I(e)

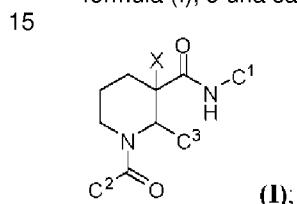
en donde p es 0, 1 o 2.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 También se desvela, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto para su uso en un método de reducción de la inflamación glomerular en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

- 20 C¹ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹;

C² es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R²;

- 25 C³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo, y cada C³ se sustituye opcionalmente con de 1-3 sustituyentes R³;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

- 30 halógeno, -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 y -S(O)₂NR^aR^b; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S;

- 35 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y opcionalmente cuando dos sustituyentes R¹ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensado;

- 40 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en

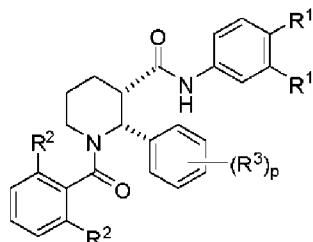
halógeno, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d y -S(O)NR^dR^e; en donde cada R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S; cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d, R^e y R^f se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

10 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)NR^gR^h, -X⁴-Rⁱ, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHRⁱ y -NHCH₂Rⁱ, en donde X⁴ es un alquieno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada Rⁱ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, Rⁱ y R^j se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino; y

X es hidrógeno o CH₃;

25 También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (Ie):



I(e).

En algunas realizaciones, el compuesto es

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 También se desvela, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto para su uso en un método de reducción de los depósitos de C3 y/o depósitos de C5b-9 en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

40

(I);

en donde

C¹ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹;

C² es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R²;

5 C³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo, y cada C³ se sustituye opcionalmente con de 1-3 sustituyentes R³;

10 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

10 halógeno, -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 y -S(O)₂NR^aR^b; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S;

15 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y 20 opcionalmente cuando dos sustituyentes R¹ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensado;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en

25 halógeno, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d y -S(O)₂NR^dR^e; en donde cada R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S; cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d, R^e y R^f se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

35 halógeno, -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, -NHRⁱ y -NHCH₂Rⁱ, en donde X⁴ es un alquieno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada Rⁱ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada R^j se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, Rⁱ y R^j se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino; y 45

X es hidrógeno o CH₃;

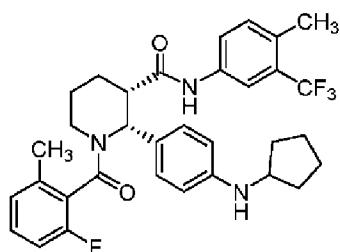
También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (le):



I(e)

en donde p es 0, 1 o 2.

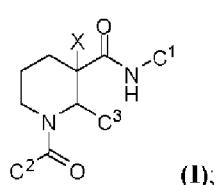
55 En algunas realizaciones, el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3. En algunas realizaciones, el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3 progresiva. En algunas realizaciones, el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3 recurrente después de un trasplante renal. En algunas realizaciones, el humano padece una enfermedad de depósitos densos.

También se desvela, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto para su uso en un método de eliminación de la proliferación endocapilar glomerular en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

C¹ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹;

C² es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R²;

C³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo, y cada C³ se sustituye opcionalmente con de 1-3 sustituyentes R³;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno, -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 y -S(O)₂NR^aR^b; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S;

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y opcionalmente cuando dos sustituyentes R¹ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensado;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en

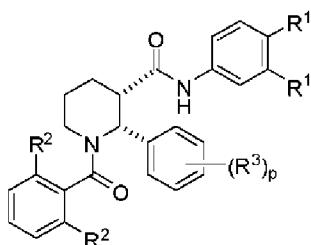
halógeno, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e; en donde cada R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S; cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d, R^e y R^f se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno, -CN, -R^l, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂R^l, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^l, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^l y -NHCH₂R^l, en donde X⁴ es un alquíleno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada R^l se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada R^l se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, R^l y R^l se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino; y

X es hidrógeno o CH₃;

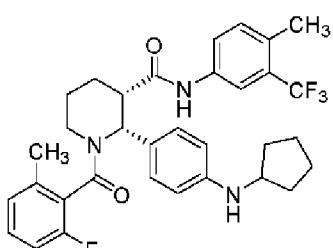
15 También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (Ie):



I(e)

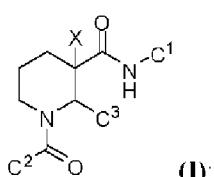
en donde p es 0, 1 o 2.

20 En algunas realizaciones, el compuesto es



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto para su uso en un método de reducción de los macrófagos inflamatorios glomerulares en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

35 C¹ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹;

C² es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R²;

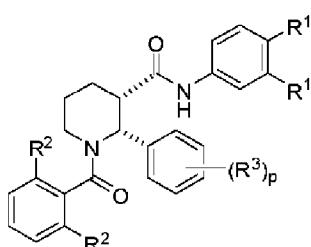
40 C³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo, y cada C³ se sustituye opcionalmente con de 1-3 sustituyentes R³;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

- halógeno, -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 y -S(O)₂NR^aR^b; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S;
- 5 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y opcionalmente cuando dos sustituyentes R¹ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensado;
- 10 15 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- halógeno, -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 y -S(O)₂NR^dR^e; en donde cada R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S; cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d, R^e y R^f se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;
- 20 25 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- halógeno, -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, -NHRⁱ y -NHCH₂Rⁱ, en donde X⁴ es un alquíleno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada Rⁱ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada R^j se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, Rⁱ y R^j se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino; y

X es hidrógeno o CH₃;

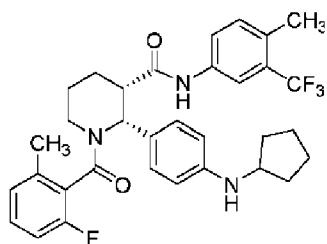
- 40 También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (Ie):



I(e)

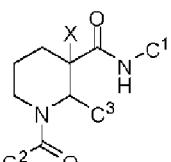
- 45 en donde p es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 También se desvela, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto para su uso en un método de reducción de la proteinuria en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



10 (I);

en donde

15 C¹ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R¹;

C² es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes R²;

20 C³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo, y cada C³ se sustituye opcionalmente con de 1-3 sustituyentes R³;

25 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a y -S(O)₂NR^aR^b; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S;

30 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y opcionalmente cuando dos sustituyentes R¹ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensado;

35 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d y -S(O)₂NR^dR^e; en donde cada R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S; cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d, R^e y R^f se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

45 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

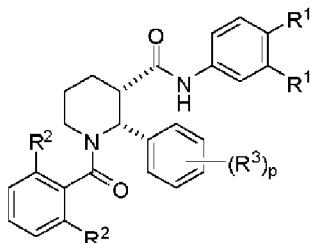
halógeno, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)R^gR^h, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHRⁱ y -NHCH₂R^j, en donde X⁴ es un alquieno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste

en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, Rⁱ y R^j se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino; y

5

X es hidrógeno o CH₃;

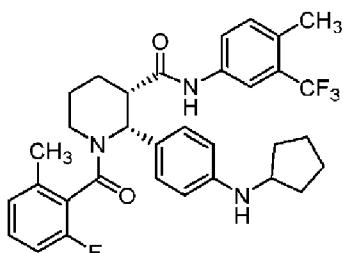
También se desvela el compuesto que tiene la fórmula (Ie):



10

I(e).

En algunas realizaciones, el compuesto es



15

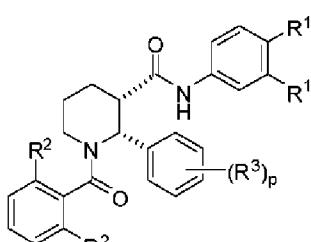
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En algunas realizaciones, el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3. En algunas realizaciones, el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3 progresiva. En algunas realizaciones, el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3 recurrente después de un trasplante renal. En algunas realizaciones, el humano padece una enfermedad de depósitos densos. En algunas realizaciones, el humano tuvo una enfermedad resistente a fármacos inmunodepresores.

25

También se desvela, pero no está dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía del complemento 3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la fórmula (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(Ie)

30

en donde

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

35

halógeno, -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 y -S(O)₂NR^aR^b; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno, se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un

anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S;

5 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y opcionalmente cuando dos sustituyentes Rⁱ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensado;

10 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d y -S(O)₂NR^dR^e; en donde cada R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S; cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d, R^e y R^f se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

20 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno, -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 y -NHCH₂Rⁱ, en donde X⁴ es un alquíleno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, Rⁱ y R^j se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino; y

p es 0, 1 o 2.

35 También se desvela

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -R^c, -NR^aR^b y -OR^a; en donde cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de pirolidina; cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^a, R^b y R^c se sustituyen opcionalmente además con de uno a tres grupos hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino; y opcionalmente cuando dos sustituyentes Rⁱ están en átomos adyacentes, se combinan para formar un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros condensados;

45 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -R^f y -OR^d; en donde cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈, cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo y heteroarilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^d y R^f se sustituyen opcionalmente además de uno a tres grupos halógeno, hidroxi, metilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

55 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gR^h, -OR^g, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j y -NHCH₂Rⁱ, en donde X⁴ es un alquíleno C₁₋₄; cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆ y haloalquilo C₁₋₈, o cuando se une al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo seleccionados de N, O o S y se sustituye opcionalmente con uno o dos oxo; cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y cada Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y en donde las porciones alifáticas y cíclicas de R^g, R^h, Rⁱ y R^j se sustituyen cada uno opcionalmente además con de uno a tres grupos halógeno, metilo, CF₃, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino; y

p es 1.

65 También se desvela

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₈;

- 5 cada R³ es -NR^gR^h, en donde cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno y cicloalquilo C₃₋₆; y p es 1.

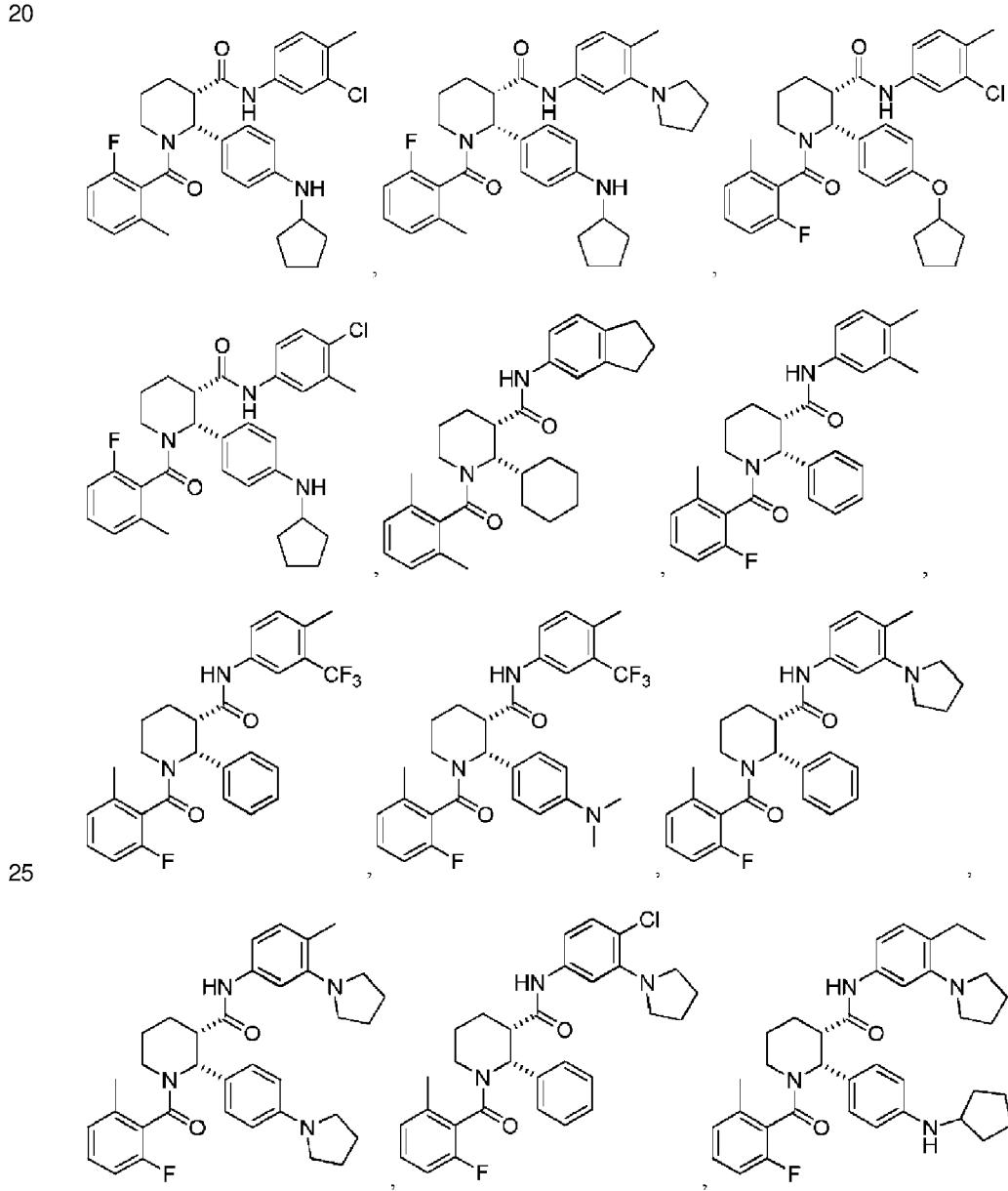
También se desvela

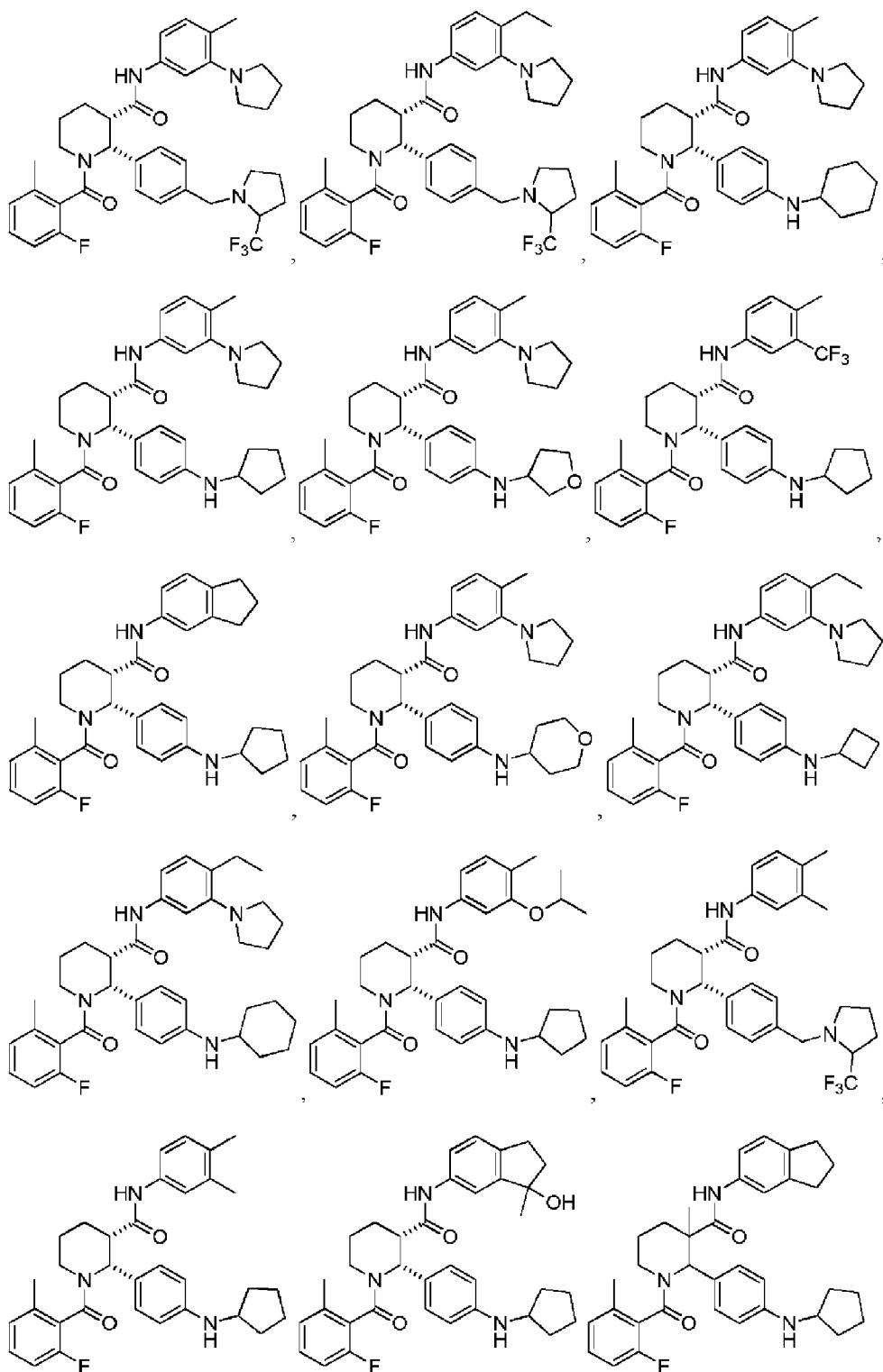
- 10 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₃;

- 15 cada R³ es -NR^gR^h, en donde cada R^g y R^h se selecciona independientemente de hidrógeno y cicloalquilo C₄₋₆; y p es 1.

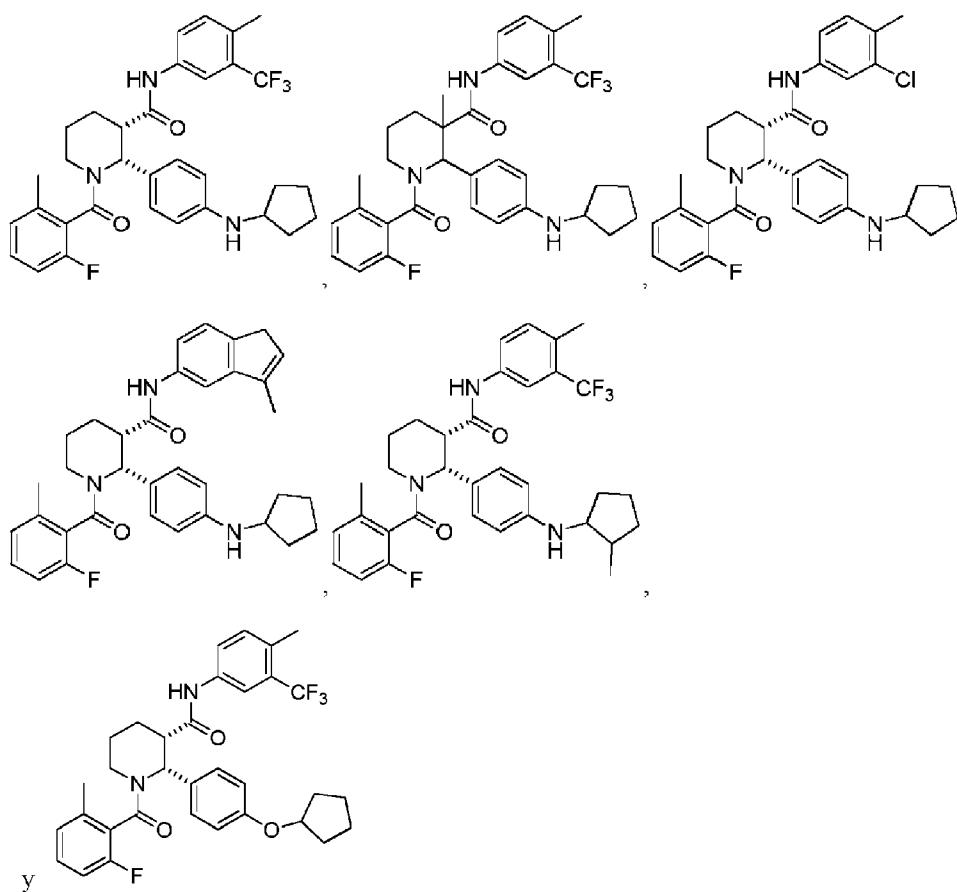
También se desvela el compuesto que se selecciona del grupo que consiste en





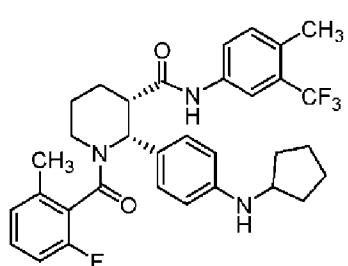
5

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

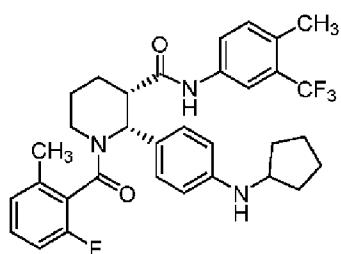
En algunas realizaciones, el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

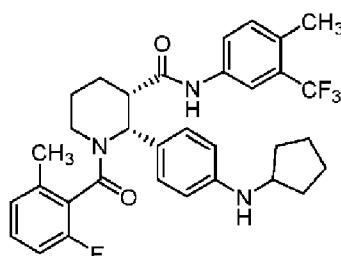
- 15 En algunas realizaciones, el método comprende uno o más de: ralentizar la velocidad de disminución de la filtración glomerular estimada (FGe) en un ser humano, reducir la inflamación glomerular en el ser humano, eliminar la proliferación endocapilar glomerular en el ser humano, reducir los macrófagos inflamatorios glomerulares en el ser humano, reducir la proteinuria en el ser humano, ralentizar la progresión de la enfermedad renal en el ser humano, detener la progresión de la enfermedad renal en el ser humano, retrasar la enfermedad renal terminal en el ser humano, mejorar la histología renal en el ser humano, disminuir la proteinuria en el ser humano, ralentizar el aumento en la proteinuria en el ser humano. En algunas realizaciones, las mejoras pueden estar respaldadas por una biopsia renal.
- 20

- 25 Se proporciona un compuesto para su uso en un método de ralentización de la velocidad de disminución de la filtración glomerular estimada (FGe) en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



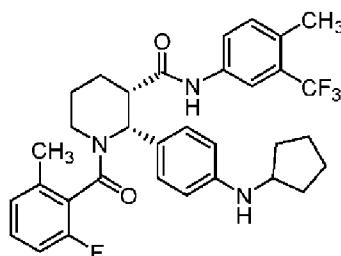
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Se proporciona un compuesto para su uso en un método de reducción de la inflamación glomerular en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



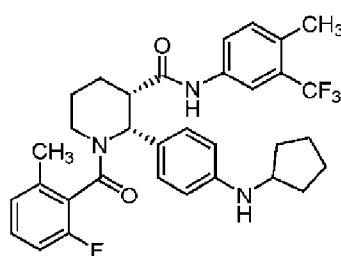
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Se proporciona un compuesto para su uso en un método de reducción de los depósitos de C3 y/o depósitos de C5b-9 en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



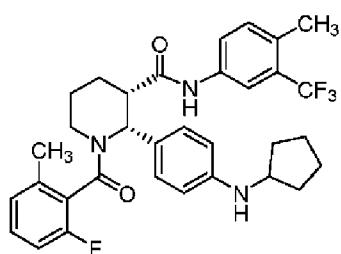
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Se proporciona un compuesto para su uso en un método de eliminación de la proliferación endocapilar glomerular en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



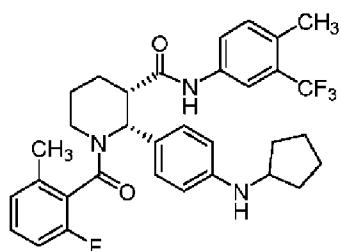
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Se proporciona un compuesto para su uso en un método de reducción de los macrófagos inflamatorios glomerulares en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Se proporciona un compuesto para su uso en un método de reducción de la proteinuria en un ser humano que padece o es susceptible a la glomerulopatía C3, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz del compuesto, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3. En algunas realizaciones, el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3 progresiva. En algunas realizaciones, el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3 recurrente después de un trasplante renal. En algunas realizaciones, el humano padece una enfermedad de depósitos densos.

En algunas realizaciones, la glomerulopatía del complemento 3 es resistente al tratamiento. En algunas realizaciones, la glomerulonefritis del complemento 3 es resistente a otro tratamiento. En algunas realizaciones, el ser humano tiene una enfermedad resistente a fármacos inmunodepresores. En algunas realizaciones, el ser humano tiene una enfermedad resistente a uno o más de rituximab, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, tacrolimus y esteroides. En algunas realizaciones, el ser humano tiene una enfermedad resistente a uno o más de rituximab, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, tacrolimus y glucocorticosteroides. En algunas realizaciones, el ser humano muestra cambios mejorados de la calidad de vida relacionada con la salud. En algunas realizaciones, la calidad de vida relacionada con la salud se basa en la evaluación de la versión 2 del Cuestionario corto-36 (SF-36 v2) o EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L). En algunas realizaciones, la calidad de vida relacionada con la salud se basa en la evaluación de la versión 2 del Cuestionario corto-36 (SF-36 v2). En algunas realizaciones, la calidad de vida relacionada con la salud se basa en la evaluación de EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L).

30 En algunas realizaciones, el compuesto se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada dos días. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada 3 días. En algunas realizaciones, el compuesto se administra 3 veces al día. En algunas realizaciones, el compuesto se administra 4 veces al día.

35 En algunas realizaciones, el ser humano recibe 30 mg del compuesto diariamente. En algunas realizaciones, el ser humano recibe 20 mg del compuesto diariamente. En algunas realizaciones, el ser humano recibe 10 mg del compuesto diariamente. En algunas realizaciones, el ser humano recibe 40 mg del compuesto diariamente. En algunas realizaciones, el ser humano recibe 60 mg del compuesto diariamente. En algunas realizaciones, el ser humano recibe 50 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg del compuesto diariamente.

40 En algunas realizaciones, el ser humano recibe 30 mg del compuesto dos veces al día. En algunas realizaciones, el ser humano recibe 20 mg del compuesto dos veces al día. En algunas realizaciones, el ser humano recibe 10 mg del compuesto dos veces al día.

45 En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral.

En algunas realizaciones, el ser humano tiene una mutación en la proteína 5 relacionada con el factor H del complemento (CFHR5).

En algunas realizaciones, el ser humano recibe tratamiento durante 12 semanas. En algunas realizaciones, el ser humano recibe tratamiento durante 26 semanas. En algunas realizaciones, el ser humano recibe tratamiento durante 52 semanas. En algunas realizaciones, el ser humano recibe tratamiento crónico. En algunas realizaciones, el ser humano recibe tratamiento continuo.

- 5 En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra secuencialmente o simultáneamente en la misma composición o no.
- 10 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de fármacos inmunodepresores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueantes del receptor de la angiotensina II de tipo I (ARB) y corticosteroides.
- 15 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, rituximab, eculizumab, tacrolimus, belimumab, OMS721, ACH-4471, AMY-101, Acthar Gel, SAND-5, corticotropina, CDX-1135, ramipril, perindopril, lisinopril, perindopril arginina, captopril, espirapril, quinapril, enalapril, imidapril, fosinopril, zofenopril, benazepril, trandolapril, verapamilo, benazepril, amlodipino, trandolapril, P-003, cilazapril, delapril, moexipril, quinapril, fosinopril, temocapril, losartán, candesartán, irbesartán, telmisartán, olmesartán, valsartán, azilsartán, telmisartán, firmasartán, EMA-401, azilsartán medoxomilo potásico, esparsentán, candesartán cilexetilo, olmesartán medoxomilo, TRV-027, losartán potásico, YH-22189, azilsartán trimetiletanolamina, alisartán isoproxilo y eprosartán. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, rituximab, eculizumab y tacrolimus.
- 20 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en corticosteroides, esteroides, inmunodepresores, agonistas de inmunoglobulina G, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, antagonistas del receptor del antígeno 3 de la función linfocitaria, ligandos de la interleucina-2, inhibidores del ligando de la interleucina-1 beta, inhibidores de la subunidad alfa del receptor de IL-2, estimuladores del gen HGF, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-5, estimuladores de alfa-1 antitripsina, antagonistas de receptores cannabinoides, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de proteína cinasa AKT, inhibidores de CD20, inhibidores de tirosina cinasa Abl, inhibidores de tirosina cinasa JAK, inhibidores del ligando de TNF alfa, moduladores de la hemoglobina, antagonistas de TNF, inhibidores del proteasoma, moduladores de CD3, inhibidores de familia Hsp 70, agonistas de la inmunoglobulina, antagonistas de CD30, antagonistas de la tubulina, agonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato, inhibidores del ligando del factor de crecimiento del tejido conjuntivo, inhibidores de la caspasa, ligandos de la hormona adrenocorticotrópica, inhibidores de la tirosina cinasa Btk, inhibidores del subcomponente C1 del complemento, agonistas del receptor de eritropoyetina, inhibidores del ligando estimulador de linfocitos B, inhibidores de la cinasa-2 dependiente de ciclina, estimuladores del ligando-1 de la glucoproteína P-selectina, inhibidores de mTOR, inhibidores del factor de elongación 2, inhibidores de moléculas de adhesión celular, agonistas del factor XIII, inhibidores de la calcineurina, agonistas de la inmunoglobulina G1, inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibidores de subcomponentes del complemento C1s, moduladores de la timidina cinasa, moduladores de la proteína 4 de linfocitos T citotóxicos, antagonistas del receptor de la angiotensina II, moduladores del receptor de la angiotensina II, antagonistas del receptor 12A de la superfamilia del TNF, antagonistas de CD52, inhibidores de la adenosina desaminasa, inhibidores del antígeno de diferenciación de linfocitos T CD6, ligandos de FGF-7, inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa, antagonistas de quimiocina CCR5, antagonistas de quimiocina CCR2, inhibidores de la tirosina cinasa Syk, antagonistas del receptor de interferón tipo I, inhibidores del ligando de interferón alfa, inhibidores del factor inhibidor de la migración de macrófagos, antagonistas de integrina alfa-V/beta-6, estimuladores de la cisteína proteasa, inhibidores de la proteína cinasa p38 MAP, inhibidores del gen TP53, inhibidores de la toxina Shiga tipo I, estimuladores de la fucosiltransferasa 6, ligandos de la interleucina 22, antagonistas de la quimiocina CXCR1, antagonistas de la quimiocina CXCR4, inhibidores del gen IRS1, estimuladores de la proteína cinasa C, inhibidores de la proteína cinasa C alfa, antagonistas de CD74, antagonistas del receptor IIB de la inmunoglobulina gamma Fc, inhibidores del antígeno CD7 de linfocitos T, antagonistas de CD95, estimuladores de N-acetylmanosamina cinasa, ligandos de cardiotrofina-1, inhibidores de elastasa leucocitaria, antagonistas del receptor del ligando CD40, moduladores del ligando CD40, antagonistas de IL-17, antagonistas de TLR-2, inhibidores del factor D del complemento, inhibidores del factor B del complemento, inhibidores del complemento C5, inhibidores de MASP-2, inhibidores de MASP-3, inhibidores de C3, APL-1 pegilado, inhibidores de C1s, inhibidores de C6 y antagonistas del receptor de linfocitos T.
- 60 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en obinutuzumab, rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamida, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, halcinonida, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluocortolona, hidrocortisona-17-valerato halometasona, dipropionato de alclometasona, beclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butirato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato de fluprednideno, hidrocortisona-17-butirato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, ciclesonida y prednicarbato, GB-0998, immuglo,

begelomab, alefacept, aldesleukina, gevokizumab, daclizumab, basiliximab, inolimomab, beperminogén perplásrido, sirukumab, tocilizumab, clazakizumab, mepolizumab, fingolimod, panobinostat, triciribina, nilotinib, imatinib, tofacitinib, momelotinib, peficitinib, itacitinib, infliximab, PEG-bHb-CO, etanercept, ixazomib, bortezomib, muromonab, otezixizumab, gusperimus, brentuximab vedotin, Ponesimod, KRP-203, FG-3019, emricasan, corticotropina, ibrutinib, 5 cinryze, conestat, metoxi polietilenglicol-epoetina beta, belimumab, blisibimod, atacicept, seliciclib, neihilizumab, everolimus, sirolimus, denileukina diftitox, LMB-2, natalizumab, catidecacos, ciclosporina, tacrolimus, voclosporina, voclosporina, canakinumab, micofenolato, mizoribina, CE-1145, TK-DLI, abatacept, belatacept, olmesartán medoxomilo, esparsentán, TXA-127, BIIB-023, alemtuzumab, pentostatina, itolizumab, palifermina, leflunomida, PRO-10 140, cenicriviroc, fostamatinib, anifrolumab, sifalimumab, BAX-069, BG-00011, losmapimod, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, reparixin, ladarixin, PTX-9908, aganirsen, APH-703, sotraustaurina, sotraustaurina, milatuzumab, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, cardiotrofina-1, tiprelestat, ASKP-1240, BMS-986004, HPH-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, defibrotide, pomalidomida, Thymoglobulin, laquinimod, remestemcel-L, inmunoglobulina antitimocítica equina, Stempeucel, LIV-Gamma, Octagam 10 %, t2c-001, 99mTc-sestamibi, Claryg, Prosorba, pomalidomida, laquinimod, teplizumab, FCRx, solnatide, foralumab, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, irbesartán + propagermanio, ApoCell, cannabidiol, RGI-2001, saratin, conjugado de anticuerpo bivalente anti-CD3-toxina diftérica, OMS-721, eculizumab, coversina, ACH-4471, ALN-CC5, AMY-101, IFX-1, IFX-2, IFX-3, LFG316, berinert, CB 2782, ANX005, APL-2, APL-1, PEG-Cp40, ALXN1007, bikaciomab, NOX-D20, NOX-D19, OMS906, mubodina, ALXN1210, ruconest, TNT009, SOBI005, SHP623, cinryze, lampalizumab, regenemab, RA101495, RA101295, zimura, NOX-100, LT-1951 y linfocitos T reguladores CD4+CD25+.

20 Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y pretenden estar englobadas dentro del alcance de la presente divulgación. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorphas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y pretenden estar dentro del alcance de la presente divulgación.

25 Ciertos compuestos de la presente divulgación poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; todos de los racematos, diaestereómeros, isómeros geométricos, regiosómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) pretenden estar englobados dentro del alcance de la presente divulgación. Los compuestos de la presente divulgación también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tal como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, tanto radiactivas como no, pretenden estar englobadas dentro del alcance de la presente divulgación.

30 Los compuestos divulgados en el presente documento también pretenden englobar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables del compuesto 1 que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que se 35 pueden incorporar en los compuestos desvelados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^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 y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, al caracterizar, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión por un sitio de acción farmacológicamente importante. Determinados compuestos marcados isotópicamente del compuesto 1, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fácil medio de detección.

40 45 50 La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, puede aumentar la semivida *in vivo* o pueden reducirse los requisitos de dosis. Por lo tanto, en algunas circunstancias pueden preferirse isótopos más pesados.

55 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación de receptores de sustrato. En general, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente del compuesto 1 mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos como se expone más adelante usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

60 65 70 Los métodos, composiciones, kits y artículos de fabricación proporcionados en el presente documento usan o incluyen compuestos (por ejemplo, compuesto 1) o sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se pueden sustituir por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo, y así pueden ser útiles para aumentar la semivida de los compuestos o sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984).

Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por deuterio.

5 Los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento incluyen, en general, administración a un paciente de una cantidad eficaz de los compuestos proporcionados en el presente documento. Pacientes adecuados incluyen los pacientes que padecen o son susceptibles a (es decir, tratamiento profiláctico) glomerulonefritis C3.

10 En general, los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En una realización preferida, el (los) compuesto(s) de la divulgación se administran preferentemente a un paciente (por ejemplo, un ser humano) por vía oral o por vía tópica. En otra realización, el (los) compuesto(s) de la divulgación se administran a un paciente (por ejemplo, un ser humano) por vía sistémica (intravenosa o subcutánea). La cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para modular la actividad del receptor de C5a y/o una cantidad suficiente para reducir o aliviar los síntomas presentados por el paciente. Preferentemente, la cantidad administrada es suficiente para dar una concentración plasmática del compuesto (o su metabolito activo, si el compuesto es un profármaco) suficientemente alta para inhibir de forma detectable la quimiotaxis de glóbulos blancos (por ejemplo, neutrófilos) *in vitro*. Las pautas de tratamiento pueden variar dependiendo del compuesto usado y la afección particular que se va a tratar; para el tratamiento de la mayoría de los trastornos se prefiere una frecuencia de administración de 4 veces al día o menos. En general, una pauta posológica de 2 veces al día es más preferida, siendo particularmente preferida una administración de una vez al día. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la pauta de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos (es decir, otros fármacos que se administran al paciente) y la intensidad de la enfermedad particular que recibe la terapia, así como el criterio del profesional médico que prescribe.

15 20 25

En general, se prefiere el uso de las dosis mínimas suficientes para proporcionar terapia eficaz. Los pacientes se pueden monitorizar, en general, para la eficacia terapéutica usando criterios médicos o veterinarios adecuados para la afección que está tratándose o previniéndose.

30 Son útiles niveles de dosis del orden de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día en el tratamiento o la prevención de afecciones que implican la actividad patógena de C5a (aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente humano por día). La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán, en general, entre desde aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para compuestos administrados por vía oral, por vía transdérmica, por vía intravenosa o por vía subcutánea, se prefiere que se administre una cantidad suficiente del compuesto para lograr una concentración en suero de 5 ng (nanogramos)/ml-10 µg (microgramos)/ml de suero, más preferentemente se debe administrar compuesto suficiente para lograr una concentración en suero de 20 ng-1 µg/ml de suero, lo más preferentemente se debe administrar compuesto suficiente para lograr una concentración en suero de 50 ng/ml-200 ng/ml de suero. Para inyección directa en el sinovio (para el tratamiento de artritis) se deben administrar compuestos suficientes para lograr una concentración local de aproximadamente 1 micromolar.

35 40 45 50

La frecuencia de administración también puede variar dependiendo del compuesto usado y la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, se prefiere una pauta posológica de 4 veces al día, tres veces al día, o menos, siendo particularmente preferida una pauta posológica de una vez al día o 2 veces al día. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos (es decir, otros fármacos que se administran al paciente), la intensidad de la enfermedad particular que recibe terapia, y otros factores, que incluyen el criterio del profesional médico que prescribe.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

55 Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden administrar como composiciones que contendrán normalmente un vehículo o diluyente farmacéutico.

60 65

El término "composición", como se usa en el presente documento, pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente divulgación se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia y la administración de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar

el ingrediente activo con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones como se describe en la solicitud de patente de EE. UU. 2002-0012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, disoluciones, parche yugal, gel oral, chicle, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones previstas para uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes para proporcionar preparados farmacéuticamente elegantes y sabrosos. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato cálcico, carbonato sódico, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir, entéricamente o de otro modo, por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardador, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir por las técnicas descritas en las patentes de EE. UU. n.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, polietilenglicol (PEG) de diversos tamaños promedio (por ejemplo, PEG400, PEG4000) y ciertos tensioactivos, tales como Cremophor o solutol, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Además, se pueden preparar emulsiones con un componente no miscible en agua, tales como aceites, y estabilizarse con tensioactivos, tales como mono- o diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que existe de forma natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo poliestearato de oxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes, para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

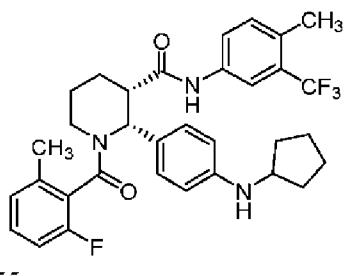
Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina, así como ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de

condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

- 5 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y aromatizante y agentes colorantes. Las disoluciones orales se pueden preparar en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.
- 10 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. El preparado inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear, se encuentran agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo monoglicerídos o diglicerídos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.
- 15
- 20 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Además, los compuestos se pueden administrar por administración ocular por medio de disoluciones o pomadas. Además, la administración transdérmica de los compuestos en cuestión se puede lograr por medio de parches ionotróficos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente divulgación. Como se usa aquí, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de colutorios y gárgaras.
- 25
- 30 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden acoplar a un vehículo que es un polímero adecuado como vehículos de fármaco dirigidos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol o polí(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la divulgación se pueden acoplar a un vehículo que es una clase de polímeros biodegradables útil en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, 35 poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Los polímeros y matrices de polímero semipermeables se pueden conformar en artículos moldeados, tales como válvulas, prótesis endovasculares, tubos, prótesis y similares. En una realización de la divulgación, el compuesto de la divulgación se acopla a un polímero o matriz de polímero semipermeable que se forma como una prótesis endovascular o dispositivo de endoprótesis cubierta.
- 40

KITS Y ENVASES

- Los términos "kit" y "kit farmacéutico" se refieren a un kit o envase comercial que comprende, en uno o más recipientes adecuados, una o más composiciones farmacéuticas e instrucciones para su uso. También se desvelan kits que comprenden el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para su administración. También se desvelan kits que comprenden el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales e instrucciones para su administración.
- 50 En una realización, los compuestos de la presente divulgación se formulan en unidades de administración que están envasadas en un único envase. En envase individual engloba, pero no se limita a, un frasco, un frasco de seguridad a prueba de niños, una ampolla, y un tubo. En una realización, los compuestos de la presente divulgación y opcionalmente agentes terapéuticos adicionales, se formulan en unidades de administración y cada unidad de administración individual se envasa individualmente en un único envase. Dichas unidades envasadas individualmente pueden contener la composición farmacéutica en cualquier forma que incluye, pero no se limita a, una forma líquida, forma sólida, forma de polvo, forma de granulado, un polvo o comprimido efervescente, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones, jarabe, supositorios, comprimido, trociscos, pastillas para chupar, disolución, parche yugal, película delgada, gel oral, comprimido masticable, chicle y jeringas de un solo uso. Dichas unidades envasadas individualmente se pueden combinar en un envase hecho de uno o más de papel, cartón, cartulina, lámina metálica y lámina de plástico, por ejemplo un envase alveolado. Una o más unidades de administración se pueden administrar una vez o varias veces al día. Una o más unidades de administración se pueden administrar tres veces al día. Una o más unidades de administración se pueden administrar dos veces al día. Una o más unidades de administración se pueden administrar el primer día y una o más unidades de administración se pueden administrar en los días siguientes.
- 60
- 65 El compuesto 1 tiene la fórmula:

**EJEMPLOS****5 Ejemplo 1: Estudio del compuesto 1 en un paciente con glomerulonefritis del complemento 3 progresiva**

En el Programa de Necesidades Especiales en el Reino Unido (que es similar a un protocolo de uso compasivo en los EE. UU.), un paciente con glomerulonefritis C3 recibió el tratamiento con el compuesto 1 inhibidor del complemento administrado por vía oral, siguiendo el protocolo detallado a continuación. El paciente tuvo enfermedad resistente a pesar de un trasplante de riñón y tratamiento anterior con los fármacos ampliamente inmunodepresores rituximab, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, tacrolimus y esteroides. Las biopsias de aloinjerto renal se tomaron antes de la dosis, 2 y 7 meses durante la terapia.

Resultados:

15 La afección del paciente mejoró en respuesta al tratamiento con el compuesto 1. La mejora observada con el tratamiento con el compuesto 1 en este paciente se basó en los resultados histológico de la biopsia del riñón durante el tratamiento que mostraron una eliminación de la proliferación endocapilar glomerular y una marcada disminución en los macrófagos inflamatorios glomerulares en comparación con la biopsia previa al tratamiento. La proteinuria disminuyó aproximadamente 80 % con el tratamiento con el compuesto 1.

25 La filtración glomerular estimada (FGe) fue 83 ml/min/1,73 m² 14 meses antes del tratamiento con el compuesto 1 y se deterioró hasta 46 ml/min/1,73 m² cuando se inició el tratamiento con el compuesto 1. El tratamiento con el compuesto 1 atenuó o detuvo la disminución de FGe.

30 Después de 1 mes de tratamiento, la disminución de la FGe ya estuvo atenuada (la Figura 1 muestra la FGe antes y después del tratamiento con el compuesto 1). Las biopsias repetidas mostraron la resolución de la hipercelularidad endocapilar glomerular y una reducción en los macrófagos glomerulares. El compuesto 1 estabilizó la FGe y redujo la inflamación glomerular.

35 Tabla 1. Hipercelularidad endocapilar, microscopía por inmunofluorescencia y células CD68-positivas/glomérulos en diferentes momentos de tiempo.

	Hipercelularidad endocapilar/total	Microscopía inmunofluorescencia	por	Células positivas/glomérulos	CD68-
Pretratamiento	3/11	C3, 2+; IgM, traza		11	
2 meses	0/36	C3, 2+; IgM, neg		2-3	
7 meses	0/14	C3, 2+; IgM, neg		1-2	

35 La Figura 2 representa la mejora histopatológica tras el tratamiento con el compuesto 1.

(A) La tinción con hematoxilina y eosina (H&E) antes del tratamiento con el compuesto 1 demuestra la necrosis fibrinoide y múltiples células inflamatorias.

40 (C) La tinción con ácido peryódico-Schiff (PAS) después del tratamiento con el compuesto 1 muestra una reducción en la hipercelularidad endocapilar y la inflamación glomerular.

(B) Tinción con CD68 antes del tratamiento con el compuesto 1.

45 (D) La tinción con CD68 después del tratamiento con el compuesto 1 demuestra una reducción en los macrófagos glomerulares.

Protocolo del estudio:

50 **Fin**

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del compuesto 1 en un paciente con glomerulonefritis del complemento 3 (C3) progresiva.

5 Objetivos

El objetivo principal de seguridad de este estudio es evaluar la seguridad y la tolerabilidad del compuesto 1:

10 El objetivo principal de eficacia es evaluar la eficacia del compuesto 1 basándose en el cambio desde el nivel basal en la FGe (MDRD, filtración glomerular estimada) y proteinuria.

Los objetivos secundarios de este estudio incluyen la evaluación de:

- 15 1. Cambio desde el nivel basal en los marcadores farmacodinámicos en plasma y orina, por ejemplo, MCP-1, C3a, C5a, properdina y sC5b-9;
- 20 2. Cambio desde el nivel basal en la patología glomerular basada en la biopsia renal;
- 25 3. Evaluación de las concentraciones plasmáticas del compuesto 1 en glomerulonefritis C3.

20 Metodología

Se trata de un estudio clínico para probar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de un compuesto 1 en un paciente con C3GN recurrente en un trasplante renal.

25 El paciente tendrá C3GN recurrente demostrada por biopsia antes de empezar la administración, y se considerará que reúne los requisitos basándose en los criterios de inclusión y exclusión. Los procedimientos de selección incluirán en registro de los datos demográficos, antecedentes médicos, antecedentes de medicación, exploración física y constantes vitales, bioquímica sérica, hematología, análisis de orina (incluyendo medición de UPCR), cribado vírico (si no se realiza en las 12 semanas previas), y evaluación de la filtración glomerular estimada (FGe) basada en creatinina sérica. La FGe basal necesita ser de al menos 25 ml/min/1,73 m² para reunir los requisitos del estudio.

35 En el día 1, el paciente empezará el tratamiento con el compuesto 1. Los pacientes tomarán el compuesto 1 30 mg por vía oral dos veces al día durante un periodo inicial de 84 días. El paciente acudirá al centro del estudio en los días 1, 8, 15, 29, 57 y 85. La dosis del compuesto 1 se tomará por la mañana, óptimamente en una hora después del desayuno y por la noche, óptimamente en una hora después de la cena. Si el estado clínico del paciente estabiliza o mejora, y no existen acontecimientos adversos que prevengan un tratamiento adicional, el paciente se puede tratar durante otro ciclo de tratamiento de 84 días. Los ciclos de 84 días se pueden repetir durante un total de hasta 4 ciclos con este protocolo. Para los ciclos de 84 días después del primer ciclo, el paciente acudirá al centro del estudio cada 40 4 semanas. Habrá un periodo de seguimiento de 4 semanas después de que el paciente detenga el tratamiento con el compuesto 1.

45 En las visitas del estudio del día 1 y después del día 1, se tomarán muestras de sangre y orina para las mediciones de seguridad, eficacia y farmacocinética. Se realizarán exploraciones físicas y evaluaciones de las constantes vitales durante todo el estudio. Se harán evaluaciones de la medicación concomitante y los acontecimientos adversos en cada visita del estudio. Si es posible, se realizará una biopsia renal después de un periodo de seguimiento adecuado para evaluar los cambios en la histología renal.

50 No se puede añadir ningún tratamiento nuevo para la C3GN durante el periodo de estudio (periodo de tratamiento activo o seguimiento), a menos que el estado del sujeto se deteriore hasta el punto de que el investigador considere hacerlo en el mejor interés del sujeto.

55 Duración de tratamiento con compuesto 1: 84 días con hasta 3 repeticiones del ciclo de 84 días durante un periodo total de hasta 336 días.

60 Duración del seguimiento después del final del tratamiento con medicina del estudio: 4 semanas.

El estado del paciente será evaluado por el investigador al final del estudio y se proporcionará el tratamiento médico adecuado según sea necesario.

60 **Criterios principales para la inclusión**

- 65 1. C3GN probada por biopsia basada en una biopsia renal en las 8 semanas desde la selección;
2. FGe ≥25 ml/min/1,73 m² (por la ecuación de MDRD);

3. Si tiene una pareja que puede quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo adecuado durante todo el estudio y al menos durante los 3 meses posteriores a la finalización de la administración; un método anticonceptivo adecuado se define como aquel que da lugar a una tasa de fracaso inferior al 1 % anual (anticoncepción hormonal combinada de estrógenos y progestágenos [oral, intravaginal o transdérmica] o solo de progestágeno [oral, inyectable o implantable], dispositivo intrauterino, sistema intrauterino de liberación de hormonas, oclusión tubárica bilateral, pareja vasectomizada o abstinencia sexual);
4. Estar dispuesto y ser capaz de dar su consentimiento informado por escrito y cumplir con los requisitos del protocolo del estudio; y
5. El investigador, basándose en el historial médico, el examen físico y las evaluaciones clínicas de laboratorio, debe considerar que el participante goza de buena salud. Se pueden permitir valores de laboratorio clínicos que estén fuera de los límites normales (distintos de los especificados en los Criterios de exclusión) y/o con otros hallazgos clínicos anormales que el investigador considere que no tienen importancia clínica.

Criterios principales para la exclusión

1. Proteinuria > 8 g/día (o >8 g/g de creatinina);
2. Uso de eculizumab en las 26 semanas previas a la administración;
3. Antecedentes o presencia de cualquier forma de cáncer en los 5 años anteriores a la selección, con la excepción de un carcinoma de células basales o de células escamosas de la piel extirpado, o un carcinoma *in situ*, tal como el carcinoma *in situ* de cuello uterino o de mama que haya sido extirpado o resecado por completo y no presente signos de recidiva local o metástasis;
4. Prueba de cribado vírico positivo para VHB, VHC o VIH;
5. Cualquier infección que requiera tratamiento con antibióticos que no haya desaparecido antes de empezar el tratamiento con el compuesto 1 en el día 1;
6. Recuento de WBC inferior a 4000/ μ l, o recuento de neutrófilos inferior a 2000/ μ l, o recuento de linfocitos inferior a 1000/ μ l;
7. Hemoglobina inferior a 9 g/dl (o 5,56 mmol/l) en la selección;
8. Pruebas de enfermedad hepática; AST, ALT, fosfatasa alcalina o bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad;
9. Ha participado en cualquier estudio clínico de un producto en investigación en los 30 días anteriores a la selección o en las 5 semividas después de tomar la última dosis; y
10. Antecedentes o presencia de cualquier afección médica o enfermedad que, en opinión del investigador, pueda suponer un riesgo inaceptable para la participación en el estudio.

Duración del tratamiento y observación

El paciente será examinado en un plazo no superior a 21 días antes del día 1. El periodo de tratamiento con el compuesto 1 es de al menos 84 días y hasta 336 días, y se hará un seguimiento del paciente durante 4 semanas (28 días) después de que se suspenda la dosis.

En la medida de lo posible, se hará un seguimiento de cualquier acontecimiento adverso que se considere relacionado con el fármaco del estudio y que continúe en el momento del alta hasta su resolución o hasta que se determine que el acontecimiento no resuelto es estable. El estado del paciente será evaluado por el investigador al final del estudio y se proporcionará el tratamiento médico adecuado según sea necesario.

Evaluaciones de seguridad

Las evaluaciones de seguridad incluyen acontecimientos adversos, anomalías de la exploración física, constantes vitales y pruebas de laboratorio clínico (incluyendo análisis bioquímico de la sangre, hematología y análisis de orina).

Evaluaciones de eficacia

Las evaluaciones de eficacia incluyen:

1. PCR de la primera orina de la mañana;

2. FGe por la fórmula de la modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) basada en la creatinina sérica;
3. Marcadores farmacodinámicos en plasma y orina, por ejemplo, MCP-1, C3a, C5a, properdina y sC5b-9;
4. Inflamación glomerular (por ejemplo, infiltrado de células falciformes, inflamatorias, proliferación capilar) y deposición de C3 en una muestra de biopsia renal de seguimiento;

Evaluaciones farmacocinéticas

Se determinarán las concentraciones del compuesto 1 y posibles metabolitos en el plasma de muestras de sangre de 2 ml recogidas en tubos de EDTA en los días 8, 15, 29, 57 y 85. Se registrará la fecha y hora de la última dosis del compuesto 1 antes de la recogida de muestras para la medición del compuesto 1. Las muestras se mantendrán congeladas a -70 °C o menos y se enviarán en hielo seco para su ensayo.

Seguirán recogiéndose muestras de plasma cada 4 semanas durante los ciclos posteriores de 84 días.

Marcadores farmacodinámicos

Se recogerán muestras de plasma el día 1 (antes de la dosis) y los días 8, 15, 29, 57 y 85 para las mediciones de marcadores farmacodinámicos, incluidos, por ejemplo, fragmentos del complemento y niveles de citocinas y quimiocinas inflamatorias. También se recogerán muestras de orina el día 1 (antes de la dosis) y los días 8, 15, 29, 57 y 85 para las evaluaciones de biomarcadores, incluyendo, por ejemplo, MCP-1, fragmentos del complemento y niveles de quimiocinas y citocinas inflamatorias.

Seguirán recogiéndose muestras de plasma y orina cada 4 semanas durante los ciclos posteriores de 84 días.

Histología renal

Se analizarán biopsias renales por tinción con ácido peryódico-Schiff (PAS), tinción por inmunofluorescencia para C3, C5b-9, y posiblemente otros marcadores. También se puede realizar microscopía electrónica.

Métodos estadísticos

35 Datos demográficos y características basales

Se enumerarán todas las características basales y datos demográficos del paciente (edad, sexo, raza, etnia, peso, altura, índice de masa corporal, tabaquismo, resultados de pruebas víricas, duración de la enfermedad C3GN (desde el momento del primer diagnóstico basado en la biopsia renal), historial de trasplante renal, FGe, proteinuria (PCR), relación MCP-1:creatinina urinaria, anomalías en el examen físico, historial médico, medicaciones previas (en los 6 meses anteriores a la selección) y medicación concomitante (incluidos otros tratamientos para la C3GN) en el momento de la entrada en el estudio.

Análisis de seguridad

El criterio de valoración principal de seguridad es la incidencia de acontecimientos adversos del paciente.

Otros criterios de valoración de seguridad incluyen:

1. Cambio desde el nivel basal en todos los parámetros de laboratorio de seguridad;
2. Cambio desde el nivel basal en las constantes vitales.

Se enumerarán todos los datos de seguridad y tolerabilidad clínica. Se enumerarán los acontecimientos adversos durante el tratamiento por órgano o sistema, por relación o por gravedad máxima. Se enumerarán los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos que conducen a la retirada. Se enumerarán las constantes vitales y el cambio desde el nivel basal en las constantes vitales por visita del estudio. Se enumerarán los datos de laboratorio (valores reales y cambio desde el nivel basal) por visita del estudio. Se marcarán los valores de laboratorio anormales.

60 Análisis de eficacia

Los criterios de valoración principales de eficacia son el cambio desde el nivel basal durante el periodo de tratamiento en FGe y PCR en la primera orina de la mañana.

Otros criterios de valoración de eficacia incluyen:

1. El porcentaje de cambio desde el nivel basal en los biomarcadores plasmáticos y urinarios, por ejemplo, MCP-1, C3a, C5a, properdina y sC5b-9;
- 5 2. Cambio desde el nivel basal hasta la biopsia de seguimiento en la inflamación glomerular (células falciformes, infiltrado de células inflamatorias y proliferación endocapilar), depósitos de C3 y depósitos de C5b-9.

También se evaluará el cambio y el porcentaje de cambio en los parámetros de eficacia durante el periodo de seguimiento de 4 semanas para determinar el efecto de la interrupción del tratamiento.

10 **Análisis farmacocinético**

Se recogerán muestras de plasma en los días 8, 15, 29, 57 y 85 para determinar las concentraciones plasmáticas del compuesto 1 (y metabolitos). Las concentraciones plasmáticas del compuesto 1 se enumerarán y representarán por visita del estudio.

15 **Ejemplo 2. Un estudio de fase 2 aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo para evaluar la seguridad y eficacia del compuesto 1 en pacientes con glomerulopatía C3.**

20 **Protocolo del estudio planificado**

25 **Fin**

El fin de este estudio es evaluar el efecto del tratamiento con el compuesto 1 sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con glomerulopatía del complemento 3 (C3G). La intención es ralentizar o mejorar la enfermedad renal con el tratamiento con el compuesto 1 en estos pacientes.

25 **Objetivos**

30 El objetivo principal es evaluar la eficacia del compuesto 1 en comparación con el placebo basándose en los cambios histológicos en la patología C3G a partir de biopsias renales tomadas antes y durante el tratamiento.

Los objetivos secundarios de este estudio incluyen la evaluación de:

- 35 1. La seguridad del compuesto 1 en comparación con el placebo basándose en la incidencia de acontecimientos adversos, cambios en las mediciones de laboratorio clínico y constantes vitales.
- 40 2. Cambios en los parámetros de laboratorio de la enfermedad renal, que incluyen la filtración glomerular estimada (FGe), la proteinuria y la eliminación urinaria de la proteína-1 quimioatractante de monocitos (MCP-1) con el compuesto 1 en comparación con el placebo;
- 45 3. Los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud basados en la versión 2 del Cuestionario corto-36 (SF-36 v2) y EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L) con el compuesto 1 en comparación con placebo;
- 50 4. Evaluación del perfil farmacocinético del compuesto 1 en pacientes con glomerulopatía C3.

45 Además, se pueden evaluar cambios desde el nivel basal en marcadores de implicación en la vía alternativa del complemento, por ejemplo, C3, C3d, C3c, C3adesArg, C5, C5a, C5b-9, C5adesArg, y otros marcadores de inflamación, en el plasma/suero u orina durante el transcurso del periodo de tratamiento.

50 **Metodología**

55 Se trata de un estudio de fase 2 para probar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del compuesto 1 en pacientes con C3G, incluida tanto C3GN como DDD. Los pacientes que reúnen los requisitos se clasificarán basándose en dos factores:

1. C3GN o DDD, y
 2. Haber recibido un trasplante de riñón o no, antes de la aleatorización.

60 A continuación, los pacientes se aleatorizarán 1:1, para recibir 30 mg del compuesto 1 dos veces al día o placebo equivalente durante 26 semanas en un modo de doble ciego controlado por placebo. El periodo de doble ciego de 26 semanas irá seguido de un periodo de 26 semanas durante el cual los pacientes recibirán el tratamiento con el compuesto 1.

Los pacientes serán evaluados para su inscripción basándose en la glomerulopatía C3 probada por biopsia (es decir, ≥ 2 niveles de magnitud mayor de tinción de C3 que cualquier combinación de IgG, IgM, IgA y C1q) y evidencia de inflamación basada en la infiltración de leucocitos y/o proliferación endocapilar.

5 El periodo de selección será de hasta 28 días. Los procedimientos de selección incluirán el consentimiento informado por escrito, los datos demográficos, historial médico, historial de medicación, exploración física y constantes vitales, ECG de 12 derivaciones, prueba de embarazo en suero para mujeres que pueden quedarse embarazadas, bioquímica sérica (incluida la creatinina sérica), hematología, análisis de orina, relación proteína:creatinina urinaria (PCR), detección de virus y TB. Si un paciente no se ha sometido a una biopsia renal en las últimas 12 semanas, es necesario
10 realizar una biopsia renal antes de la administración. Antes de comenzar el tratamiento con el fármaco del estudio, se tomarán muestras de sangre para las siguientes mediciones con el fin de crear un perfil basal para todos los pacientes:

1. C3, C3d, C3c, C3adesArg y C4;
- 15 2. Factor nefrítico C3;
3. C5, C5a, C5b-9, C5adesArg;
- 20 4. Factor H y factor B del complemento sérico;
5. Detección de paraproteína sérica;
- 25 6. Mutación en la proteína 5 relacionada con el factor H del complemento (CFHR5).

25 Los pacientes que cumplen los criterios de inclusión empezarán con el tratamiento con el fármaco del estudio en el día 1. Los pacientes tomarán el compuesto 1 a 30 mg o placebo equivalente por vía oral dos veces al día. El periodo de tratamiento es 52 semanas (364 días). El fármaco del estudio se tomará por la mañana, preferentemente con comida, y por la noche, preferentemente con comida, aproximadamente 12 horas después de la dosis de la mañana.
30 Los pacientes que reciben el placebo durante las primeras 26 semanas recibirán el compuesto 1 en un grupo cruzado cegado. Después del periodo de tratamiento de 364 días, se hará un seguimiento de todos los pacientes durante 8 semanas (56 días) sin tratamiento con el fármaco del estudio.

35 En las visitas del estudio después del día 1, se tomarán muestras de sangre y orina para las seguridad, eficacia y mediciones farmacocinéticas y de biomarcadores. Se realizará una prueba de embarazo en suero a las mujeres que pueden quedarse embarazadas de forma regular durante el periodo de tratamiento de 52 semanas y al final del periodo de seguimiento de 8 semanas. Se realizarán exploraciones físicas y evaluaciones de las constantes vitales durante todo el estudio. Se evaluarán periódicamente la calidad de vida relacionada con la salud y los cuestionarios EQ-5D-5L y SF-36 v2 durante el transcurso del estudio. Se dispensará el fármaco del estudio y se hará el recuento de fármaco.
40 Se harán evaluaciones de la medicación concomitante y los acontecimientos adversos en cada visita del estudio. Se realizará una biopsia renal de seguimiento en los siguientes momentos de tiempo:

1. Despues del periodo de tratamiento controlado por placebo de 26 semanas;
2. Si un paciente es retirado prematuramente del estudio, y
- 45 3. Despues del periodo de tratamiento de 52 semanas.

50 Si un paciente está recibiendo otro tratamiento inmunodepresor al empezar la administración, la(s) dosis del tratamiento inmunodepresor concomitante pueden no aumentarse durante el estudio. El tratamiento con estos otros fármacos se puede reducir o detener durante el estudio, si el estado del paciente lo justifica. No se puede añadir tratamientos nuevos durante el periodo de estudio (periodo de tratamiento activo o seguimiento), a menos que el estado del paciente se deteriore hasta el punto de que el investigador considere hacerlo en el mejor interés del paciente. Esto será considerado un fracaso del tratamiento.

55 Los pacientes que experimentan un deterioro de la función renal basado en un aumento de la creatinina sérica de al menos el 50 % (confirmado por una medición repetida después de 2 semanas) que no se explica de otro modo (por ejemplo, deshidratación, nueva medicación), o un aumento de la proteinuria de > 3 g/g de creatinina desde el nivel basal o a un nivel > 8 g/g (confirmado por una medición repetida después de 2 semanas) durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, saldrán de la fase de tratamiento del estudio y serán tratados a discreción de su médico.
60 Permanecerán en el estudio para su seguimiento y registro de resultados. Estos serán considerados fracasos del tratamiento.

65 Para los centros de estudio en los que se apruebe la inscripción de adolescentes (de 12 a 17 años), la dosis del compuesto 1 o del placebo se administrará inicialmente basándose en el peso corporal en el momento de la selección y la dosis se ajustará basándose en los niveles plasmáticos del compuesto 1, como se muestra en la siguiente tabla.

5 Solo en pacientes de 12 a 17 años, se tomarán muestras de sangre antes de la dosis y a las horas 0,5, 1, 2, 3, 4 y 6 después de la primera dosis del compuesto 1 el día 1 y se enviarán muestras de plasma al laboratorio central para la medición rápida del compuesto 1 y su metabolito en estos pacientes. Se harán ajustes de dosis basándose en el ABC₀₋₆ como se muestra en la tabla que sigue. Estos umbrales de ABC₀₋₆ se basan en la exposición plasmática media del compuesto 1 (525 ng·h/ml) y una desviación estándar (174 ng·h/ml) por encima o por debajo de la media en pacientes adultos del estudio de fase 2 CL002_168 en AAV.

Peso corporal	Compuesto 1 inicial/dosis de placebo	ABC ₀₋₆ plasmática del compuesto 1 (ng·h/ml) en el día 1	Ajuste de dosis del compuesto 1
< 40 kg (88 lb)	10 mg dos veces al día	≥ 351	Ninguno
		< 351	Aumentar la dosis hasta 20 mg dos veces al día
40-55 kg (88-121 lb)	20 mg dos veces al día	351 a 699	Ninguno
		< 351	Aumentar la dosis hasta 30 mg dos veces al día
		> 699	Disminuir la dosis hasta 10 mg dos veces al día
>55 kg (121 lb)	30 mg dos veces al día	≤ 699	Ninguno
		> 699	Disminuir la dosis hasta 20 mg dos veces al día

10 Los pacientes visitarán el centro del estudio durante la selección y el día 1 (nivel basal) y las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 32, 38, 44, 52 y 60.

Duración del tratamiento doble ciego con el compuesto 1 o placebo: 26 semanas.

15 Duración del tratamiento con el compuesto 1 después del periodo de tratamiento de doble ciego: 26 semanas.

15 Duración del seguimiento después del final del tratamiento con medicina del estudio: 8 semanas.

20 Los pacientes recibirán el alta del estudio cuando se hayan finalizado todos los procedimientos de visita de la semana 60. El estado del paciente será evaluado por el investigador al final del ensayo clínico (semana 60) y se proporcionará el tratamiento médico adecuado a todos los pacientes según sea necesario.

Número de pacientes

25 Se inscribirán en este estudio aproximadamente 44 pacientes masculinos o femeninos con glomerulopatía C3. Se sustituirá a los pacientes que abandonen antes de la visita de la semana 26.

Criterios principales para la inclusión

- 30 1. Glomerulopatía C3 probada por biopsia, ya sea DDD o C3GN, con tinción de C3 de 2 niveles de magnitud mayor que cualquier combinación de IgG, IgM, IgA y C1q, y con evidencia de inflamación, basada en infiltración leucocitaria o proliferación endocapilar, observada en una biopsia renal tomada en las 12 semanas previas a la selección o durante la selección; los pacientes con un trasplante de riñón reúnen los requisitos para el estudio;
- 35 2. C5b-9 en plasma por encima del límite superior del intervalo de referencia del laboratorio central;
- 40 3. Pacientes masculinos o femeninos, de al menos 18 años; cuando esté aprobado, se podrán inscribir adolescentes (de 12-17 años); las pacientes que pueden quedarse embarazadas podrán participar si usan métodos anticonceptivos adecuados durante el estudio y al menos durante los tres meses posteriores a la finalización del estudio; los pacientes con parejas que pueden quedarse embarazadas podrán participar en el estudio si se han sometido a una vasectomía al menos 6 meses antes de la aleatorización o si usan métodos anticonceptivos adecuados durante el estudio y durante al menos los tres meses posteriores a la finalización del estudio; se define como anticoncepción adecuada aquella que da lugar a una tasa de fracaso inferior al 1 % anual (anticoncepción hormonal combinada de estrógenos y progestágenos [oral, intravaginal o transdérmica] o solo de progestágeno [oral, inyectable o implantable], dispositivo intrauterino, sistema intrauterino de liberación de hormonas, oclusión tubárica bilateral, pareja vasectomizada o abstinencia sexual);

4. Estar dispuesto y ser capaz de dar su consentimiento informado por escrito y cumplir con los requisitos del protocolo del estudio; el consentimiento informado por escrito debe obtenerse del tutor legal de acuerdo con las leyes o reglamentaciones regionales para pacientes de 12 a 17 años; y
5. El investigador, basándose en el historial médico, el examen físico y las evaluaciones clínicas de laboratorio, debe considerar que el participante es, por lo demás, apto para el estudio. Pueden estar en el estudio pacientes con valores de laboratorio clínicos que estén fuera de los límites normales (distintos de los especificados en los Criterios de exclusión) y/o con otros hallazgos clínicos anormales que el investigador considere que no tienen importancia clínica.

Criterios principales para la exclusión

1. Embarazo o lactancia;
2. Proteinuria > 8 g/día (o >8 g/g de creatinina);
3. Más del 50 % de fibrosis intersticial en la histología renal;
4. Uso de eculizumab en las 26 semanas previas a la administración;
5. Enfermedad de C3 secundaria, por ejemplo, enfermedad asociada a la infección, o asociada con otra enfermedad sistémica o autoinmunitaria;
6. Actualmente en diálisis o probabilidad de que requiera diálisis en 7 días;
7. Antecedentes o presencia de cualquier forma de cáncer en los 5 años anteriores a la selección, con la excepción de un carcinoma de células basales o de células escamosas de la piel extirpado, o un carcinoma *in situ*, tal como el carcinoma *in situ* de cuello uterino o de mama que haya sido extirpado o resecado por completo y no presente signos de recidiva local o metástasis;
8. Prueba de cribado vírico positivo para VHB, VHC o VIH;
9. Evidencia de tuberculosis basada en el ensayo de liberación de interferón y (IGRA), prueba de la piel con derivado de proteína purificada de tuberculina (PPD), o radiografía torácica realiza en la selección o en las 6 semanas antes de la selección;
10. Recuento de WBC inferior a 3500/ μ l, o recuento de neutrófilos inferior a 1500/ μ l, o recuento de linfocitos inferior a 800/ μ l antes del comienzo de la administración;
11. Pruebas de enfermedad hepática; AST, ALT, fosfatasa alcalina o bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad antes del comienzo de la administración;
12. Hipersensibilidad conocida al compuesto 1 o principios inactivos;
13. Ha participado en cualquier estudio clínico de un producto en investigación en los 30 días anteriores a la selección o en las 5 semividas después de tomar la última dosis; y
14. Antecedentes o presencia de cualquier afección médica o enfermedad que, en opinión del investigador, pueda suponer para el paciente un riesgo inaceptable para la participación en el estudio.

Duración del tratamiento y observación

Los pacientes serán examinados en un plazo no superior a 28 días antes del día 1. El periodo de tratamiento es de 52 semanas (364 días) y se hará un seguimiento de todos los pacientes durante 8 semanas (56 días) después del periodo de administración.

En la medida de lo posible, se hará un seguimiento de cualquier acontecimiento adverso que se considere relacionado con el fármaco del estudio y que continúe en el momento del alta hasta su resolución o hasta que se determine que el acontecimiento no resuelto es estable. El estado del paciente será evaluado por el investigador al final del ensayo clínico y se proporcionará el tratamiento médico adecuado a todos los pacientes según sea necesario.

Evaluaciones de seguridad

Las evaluaciones de seguridad incluyen acontecimientos adversos, anomalías de la exploración física, constantes vitales y pruebas de laboratorio clínico (incluyendo análisis bioquímico de la sangre, hematología y análisis de orina).

Evaluaciones de eficacia

Las evaluaciones de eficacia incluyen:

- 5 1. Histología renal para determinar el índice histológico C3G (CHI) para actividad o cronicidad de la enfermedad;
- 10 2. FGe calculada por la ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) a partir de la creatinina sérica;
- 15 3. PCR de la primera orina de la mañana;
- 20 4. Relación MCP-1: creatinina en la primera orina de la mañana;
- 25 5. EQ-5D-5L y SF-36 v2.

Evaluaciones farmacocinéticas

Se determinarán concentraciones del compuesto 1 y metabolitos en plasma según la tabla de tiempos y acontecimientos.

Marcadores farmacodinámicos

Se recogerán muestras de plasma/suero según la tabla de tiempos y acontecimientos para las mediciones de marcadores farmacodinámicos, incluidos, por ejemplo, fragmentos del complemento y niveles de citocinas y quimiocinas inflamatorias. También se recogerán muestras de orina según la tabla de Tiempo y acontecimientos para las evaluaciones de biomarcadores, incluyendo, por ejemplo, fragmentos del complemento, sCD163 y niveles de quimiocinas y citocinas inflamatorias.

Histología renal

Para la evaluación de la elegibilidad, se evaluarán las muestras de biopsia renal por tinción por inmunofluorescencia para C3 e inmunoglobulinas. Los pacientes deben tener glomerulopatía C3 probada por biopsia, ya sea DDD o C3GN, con tinción de C3 de ≥ 2 niveles de magnitud mayor que cualquier combinación de IgG, IgM, IgA y C1q, y con evidencia de inflamación, basada en infiltración leucocitaria o proliferación endocapilar, observada en una biopsia renal tomada en las 12 semanas previas a la selección o durante la selección;

Todas las biopsias renales también se analizarán basándose en la tinción con hematoxilina-eosina (H&E), tinción con ácido peryódico-Schiff (PAS), tinción con tricrómico y con plata metenamina de Jones. Estas biopsias renales se evaluarán por un lector central, cegado a la asignación de tratamiento de tanto los portaobjetos como las imágenes electrónicas de alta resolución.

El lector central determinará el grado de actividad o cronicidad de la enfermedad.

Métodos estadísticos

Datos demográficos y características basales

Se enumerarán todas las características basales y datos demográficos del paciente (edad, sexo, raza, etnia, peso, altura, índice de masa corporal, resultados de pruebas víricas, duración de la enfermedad de glomerulopatía del C3 (desde el momento del primer diagnóstico basado en la biopsia renal), FGe, proteinuria (PCR), niveles de marcadores del complemento, relación MCP-1:creatinina urinaria, anomalías en el examen físico, historial médico, medicaciones previas (en los 6 meses anteriores a la selección) y medicación concomitante (incluidos otros tratamientos para la glomerulopatía del C3) en el momento de la entrada en el estudio por centro de estudio y número de paciente, y también se resumirán.

Análisis de eficacia

El criterio de valoración principal de la eficacia es el cambio en porcentaje desde el nivel basal hasta la semana 26 en el índice histológico de C3G (CHI) para actividad de la enfermedad. Los grupos del compuesto 1 y de placebo se compararán por ANCOVA con el grupo de tratamiento y los estrados de aleatorización (C3GN o DDD, y trasplante renal o no) como factores, y el nivel basal como covariante. Se estimarán las estimaciones puntuales y los correspondientes intervalos de confianza del 95 % para la diferencia entre el grupo del compuesto 1 y de control con placebo.

65 Dado que el grupo de placebo recibirá el compuesto 1 durante las segundas 26 semanas del estudio, el cambio de la semana 26 a la semana 52 en el CHI en el grupo de control con placebo se comparará con el cambio desde el nivel

basal hasta la semana 26 en este grupo. Este análisis se hará por la prueba de la *t* para datos emparejados. Se estimarán las estimaciones puntuales y los correspondientes intervalos de confianza del 95 % para la diferencia entre las segundas 26 semanas (tratamiento con el compuesto 1) y las primeras 26 semanas (tratamiento con placebo).

- 5 El cambio desde el nivel basal hasta la semana 52 en el CHI también se comparará con el cambio desde el nivel basal con la semana 26 en el grupo de control de placebo usando una metodología similar como se describe para el criterio de valoración principal de la eficacia.

Otros criterios de valoración de eficacia incluyen:

- 10 1. El porcentaje de cambio desde el nivel basal en el CHI para la cronicidad de la enfermedad con respecto al periodo de tratamiento de 26 semanas controlado por placebo;
- 15 2. El cambio y el porcentaje de cambio desde el nivel basal en FGe con respecto al periodo de tratamiento de 26 semanas controlado por placebo;
- 20 3. El porcentaje de cambio desde el nivel basal en la PCR urinaria con respecto al periodo de tratamiento de 26 semanas controlado por placebo;
- 25 4. El porcentaje de cambio desde el nivel basal en la relación MCP-1:creatinina urinaria con respecto al periodo de tratamiento de 26 semanas controlado por placebo;
- 30 5. El cambio desde el nivel basan en EQ-5D-5L y SF-36 v2 (dominios y puntuaciones de componentes) con respecto al periodo de tratamiento de 26 semanas controlado por placebo;

25 Se analizarán variables continuas, que incluyen FGe, PCR urinaria, relación MCP-1:creatinina urinaria, EQ-5D-5L y SF-36 v2 usando un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM) con el grupo de tratamiento, la visita, la interacción tratamiento por visita y los estratos de aleatorización (C3GN o DDD, y trasplante renal o no) como factores, y el nivel basal como covariante. Se considerará a los pacientes como unidades de medida repetidas a lo largo de las visitas. Se estimarán las estimaciones puntuales y los correspondientes intervalos de confianza del 95 % para la diferencia entre el grupo del compuesto 1 y de control en las 26 semanas usando el contraste simple del modelo. Similar al criterio de valoración principal, las segundas 26 semanas se compararán con las primeras 26 semanas para el grupo de placebo.

- 35 También se evaluará el cambio y el porcentaje de cambio en los parámetros de eficacia durante el periodo de seguimiento de 8 semanas para determinar el efecto de la interrupción del tratamiento.

Se informará del cambio desde el nivel basal en los marcadores de la activación de la vía alternativa del complemento.

- 40 Se calcularán los estadígrafos descriptivos para cada uno de los criterios de valoración de eficacia. Para variables continuas, se calcularán los números, las medias, las medianas, los intervalos, las desviaciones estándar, los errores estándar y los intervalos de confianza del 95 %. Las medias geométricas se calcularán para PCR y MCP-1:creatinina urinaria, y otras mediciones que no se distribuyen normalmente.

45 Análisis de seguridad

Los criterios de valoración de seguridad incluyen:

- 50 1. Incidencia de acontecimientos adversos graves durante el tratamiento, acontecimientos adversos y retiradas de los pacientes debida a los acontecimientos adversos;
- 55 2. Cambio desde el nivel basal y variaciones desde el nivel basal en todos los parámetros de laboratorio de seguridad;
- 55 3. Cambio desde el nivel basal en las constantes vitales.

Todos los pacientes que se aleatorizaron y recibieron al menos una dosis de medicación del estudio se incluirán en la población de seguridad.

- 60 Todos los datos de seguridad y tolerabilidad clínica se enumerarán por grupo de tratamiento y por paciente, y se resumirán por grupo de tratamiento.

Todos los acontecimientos adversos informados se codificarán usando MedDRA y se enumerarán por órgano o sistema, término preferido y término textual.

Se enumerarán los acontecimientos adversos graves durante el tratamiento y se resumirán por grupo de tratamiento por órgano o sistema, por relación y por gravedad máxima.

5 Los acontecimientos adversos graves durante el tratamiento y los acontecimientos adversos que conducen a la retirada se resumirán por grupo de tratamiento.

Se enumerarán las constantes vitales individuales y el cambio desde el nivel basal en las constantes vitales por grupo de tratamiento, y visita del estudio, y se resumirán por grupo de tratamiento.

10 Se enumerarán los datos de laboratorio (valores reales y cambio desde el nivel basal) por grupo de tratamiento, paciente y visita del estudio. Se marcarán los valores de laboratorio anormales. Los datos de laboratorio también se resumirán por grupo de tratamiento y visita del estudio. Se generarán tablas de variación para las variaciones en los parámetros de laboratorio por visita del estudio.

15 **Análisis de marcadores farmacocinéticos y farmacodinámicos**

Se recogerán muestras de plasma durante el transcurso del estudio para determinar el perfil FC del compuesto 1 (y metabolitos). Se enumerarán las concentraciones plasmáticas individuales del compuesto 1 (y metabolitos), se representarán y se resumirán descriptiva y gráficamente. Se calcularán los parámetros FC basándose en las concentraciones plasmáticas del compuesto 1 en el momento de la recogida de muestras en relación con el momento de administración de la dosis más reciente de la medicación del estudio. También se pueden calcular los parámetros FC de metabolitos significativos.

20 Se resumirán los marcadores FD plasmáticos y urinarios y se pueden analizar usando métodos análogos a los parámetros de eficacia. Se determinarán los siguientes parámetros, cuando sea posible, en pacientes de 12-17 años:

Cmáx Concentración plasmática máxima

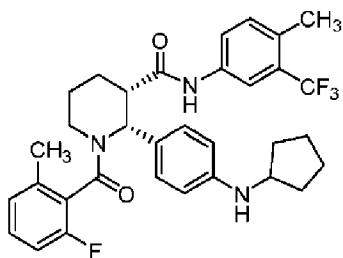
25 tmáx Tiempo de la máxima concentración plasmática

30 ABC₀₋₆ Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde tiempo 0 hasta la hora 6 en el día 1 Cmín Nivel mínimo de las concentraciones plasmáticas en las visitas después del día 1

35 Se evaluará la relación entre los parámetros FC y la función renal basada en FGe. Los datos también se pueden usar para evaluar la relación FC/FD del tratamiento con el compuesto 1. Con este fin, el cambio y/o el porcentaje de cambio desde el nivel basal en la PCR urinaria, la FGe, la relación MCP-1:creatinina urinaria y otros biomarcadores pueden usarse como marcadores FD.

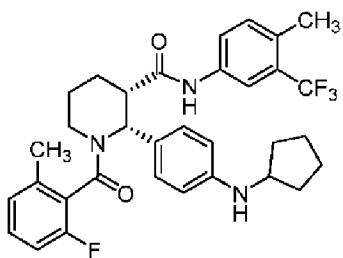
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un ser humano que padece glomerulopatía del complemento 3.

- 10 2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula



para su uso en un método de tratamiento de un ser humano que padece glomerulopatía del complemento 3.

- 15 3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método ralentiza la tasa de disminución en la filtración glomerular estimada (FGe) en el ser humano que padece la glomerulopatía del complemento 3.

- 20 4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método reduce la inflamación glomerular en un ser humano que padece la glomerulopatía del complemento 3.

25 5. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método elimina la proliferación endocapilar glomerular en el ser humano que padece la glomerulopatía del complemento 3.

6. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método reduce los macrófagos inflamatorios glomerulares en el ser humano que padece la glomerulopatía del complemento 3.

- 30 7. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método reduce la proteinuria en el ser humano que padece la glomerulopatía del complemento 3.

8. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3.

- 35 9. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3 progresiva.

10. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el ser humano padece una glomerulonefritis del complemento 3 recurrente después de un trasplante renal.

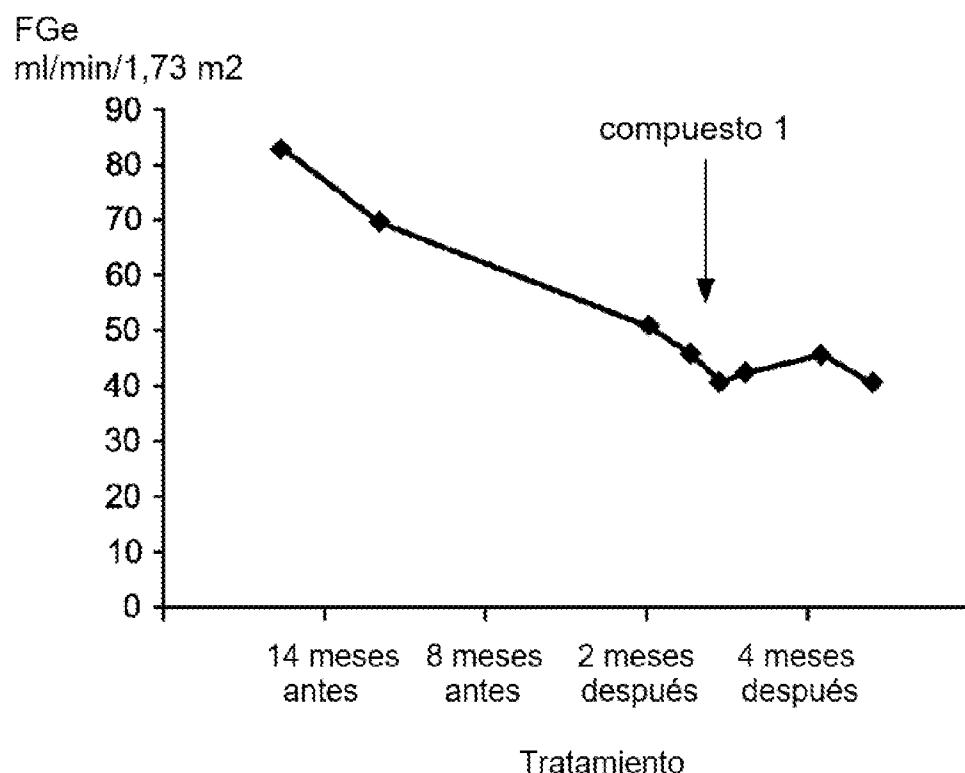
- 40 11. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el ser humano padece una enfermedad de depósitos densos.

- 45 12. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el ser humano tiene una enfermedad resistente a fármacos inmunodepresores.

13. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el compuesto se administra dos veces al día.

14. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el compuesto se administra una vez al día.
- 5 15. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el compuesto se administra por vía oral.

La Figura 1 representa la filtración glomerular estimada (FGe) del paciente antes y después del tratamiento con el compuesto 1.



La Figura 2 representa la mejora histopatológica tras el tratamiento con el compuesto 1.

