



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108601790 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(21)申请号 201780006962.X

(72)发明人 P·贝克

(22)申请日 2017.01.12

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

(30)优先权数据

62/278,788 2016.01.14 US

62/280,346 2016.01.19 US

62/347,450 2016.06.08 US

62/397,527 2016.09.21 US

代理人 陆凤 刘妍珺

(51)Int.Cl.

A61K 31/551(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.07.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/013132 2017.01.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/123716 EN 2017.07.20

(71)申请人 凯莫森特里斯克斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

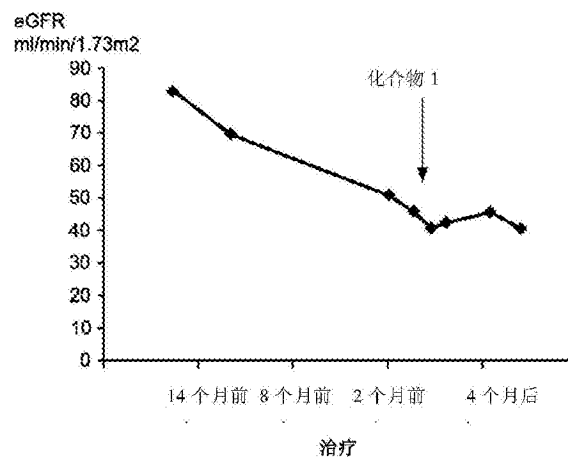
权利要求书8页 说明书45页 附图1页

(54)发明名称

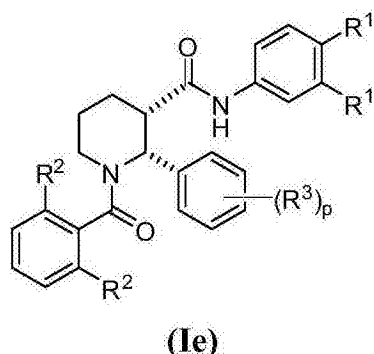
C3肾小球病的治疗方法

(57)摘要

提供了治疗患有或易患C3肾小球病的人的方法,包括给予人有效量的C5aR拮抗剂。



1. 一种治疗患有或易患补体3肾小球病的人的方法, 包括给予人有效量的具有式 (Ie) 的化合物或其药学上可接受的盐,



其中

每个 R^1 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^c$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$; 其中, 每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基, 或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环, 作为环成员的另外的杂原子选自N、O或S; 每个 R^c 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 并且其中 R^a 、 R^b 和 R^c 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代; 任选地, 当两个 R^1 取代基在相邻原子上时, 它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

每个 R^2 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^f$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{CONR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{OR}^d$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$; 其中每个 R^d 和 R^e 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基, 或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0-2另外的杂原子的五元或六元环, 作为环成员的另外的杂原子选自N、O或S的; 每个 R^f 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 并且其中 R^d 、 R^e 和 R^f 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个 R^3 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^i$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^g$ 、 $-\text{CONR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{R}^j$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{CONR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NHR}^j$ 和 $-\text{NHCH}_2\text{R}^j$, 其中 X^4 是 C_{1-4} 亚烷基; 每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-8} 卤代烷基, 或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环, 作为环成员的另外的杂原子选自N、O或S, 并且任选被一个或两个氧基取代; 每个 R^i 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基; 每个 R^j 选自 C_{3-6} 环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基, 并且 R^g 、 R^h 、 R^i 和 R^j 的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、 CF_3 、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代; 以及

p 为0、1或2。

2. 如权利要求1所述的方法, 其中,

每个 R^1 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 和 $-\text{OR}^a$; 其中, 每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基, 或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成吡咯烷环; 每个 R^c

独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基,并且其中R^a、R^b和R^c的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;任选地,当两个Rⁱ取代基在相邻原子上时,它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

每个R²独立地选自卤素、-CN、-R^f、和-OR^d;其中每个R^d独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,每个R^f独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基和杂芳基,并且其中R^d和R^f的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个R³独立地选自卤素、-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和-NHCH₂R^j,其中X⁴是C₁₋₄亚烷基;每个R^g和R^h独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S,并且任选被一个或两个氧基取代;每个Rⁱ独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;每个R^j选自C₃₋₆环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,并且R^g、R^h、Rⁱ和R^j的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、CF₃、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;以及

p为1。

3. 如权利要求1所述的方法,其中,

每个R¹独立地选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基;

每个R²独立地选自卤素和C₁₋₈烷基;

每个R³为-NR^gR^h,其中每个R^g和R^h独立地选自氢和C₃₋₆环烷基;以及

p为1。

4. 如权利要求1所述的方法,其中,

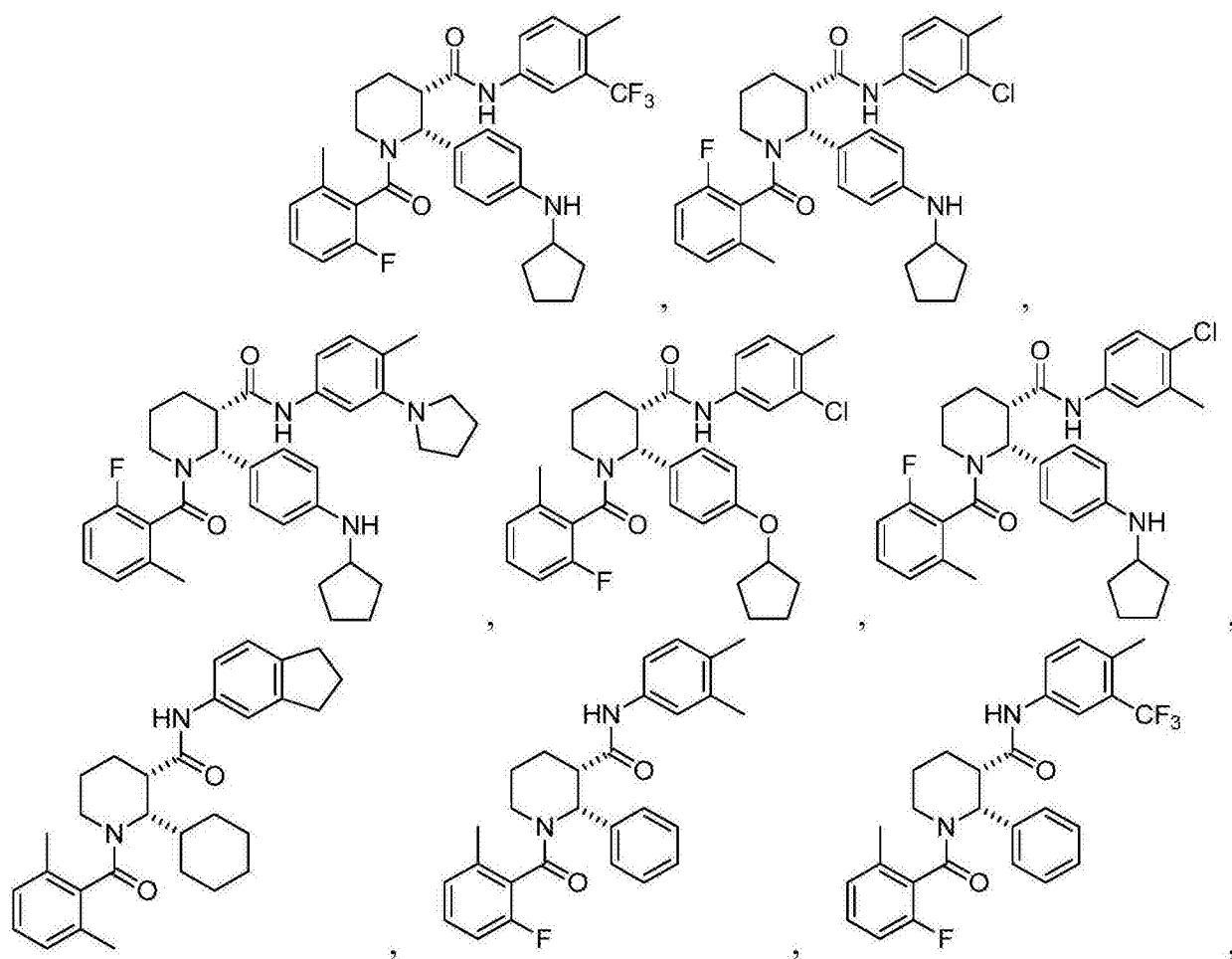
每个R¹独立地选自C₁₋₃烷基和C₁₋₃卤代烷基;

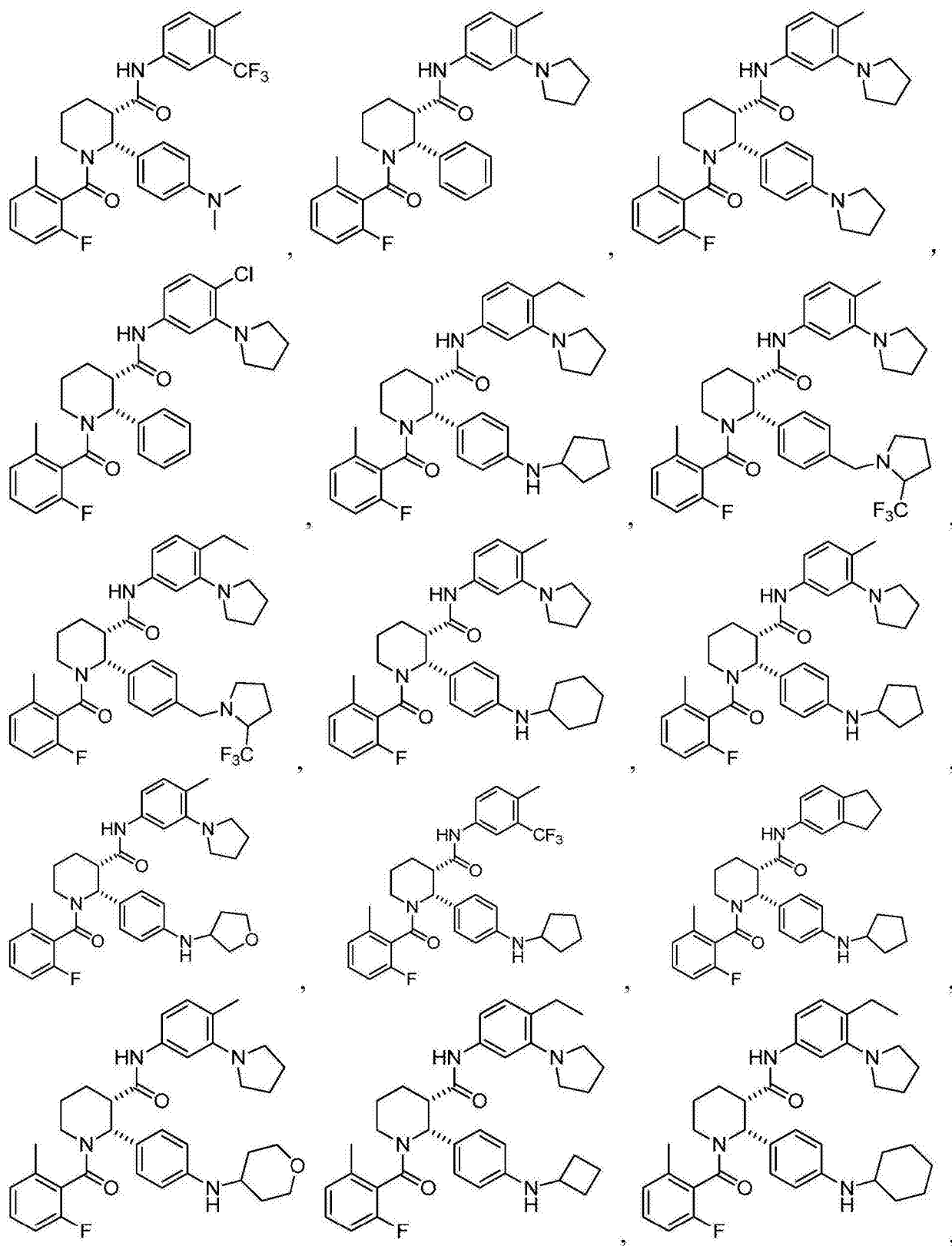
每个R²独立地选自卤素和C₁₋₃烷基;

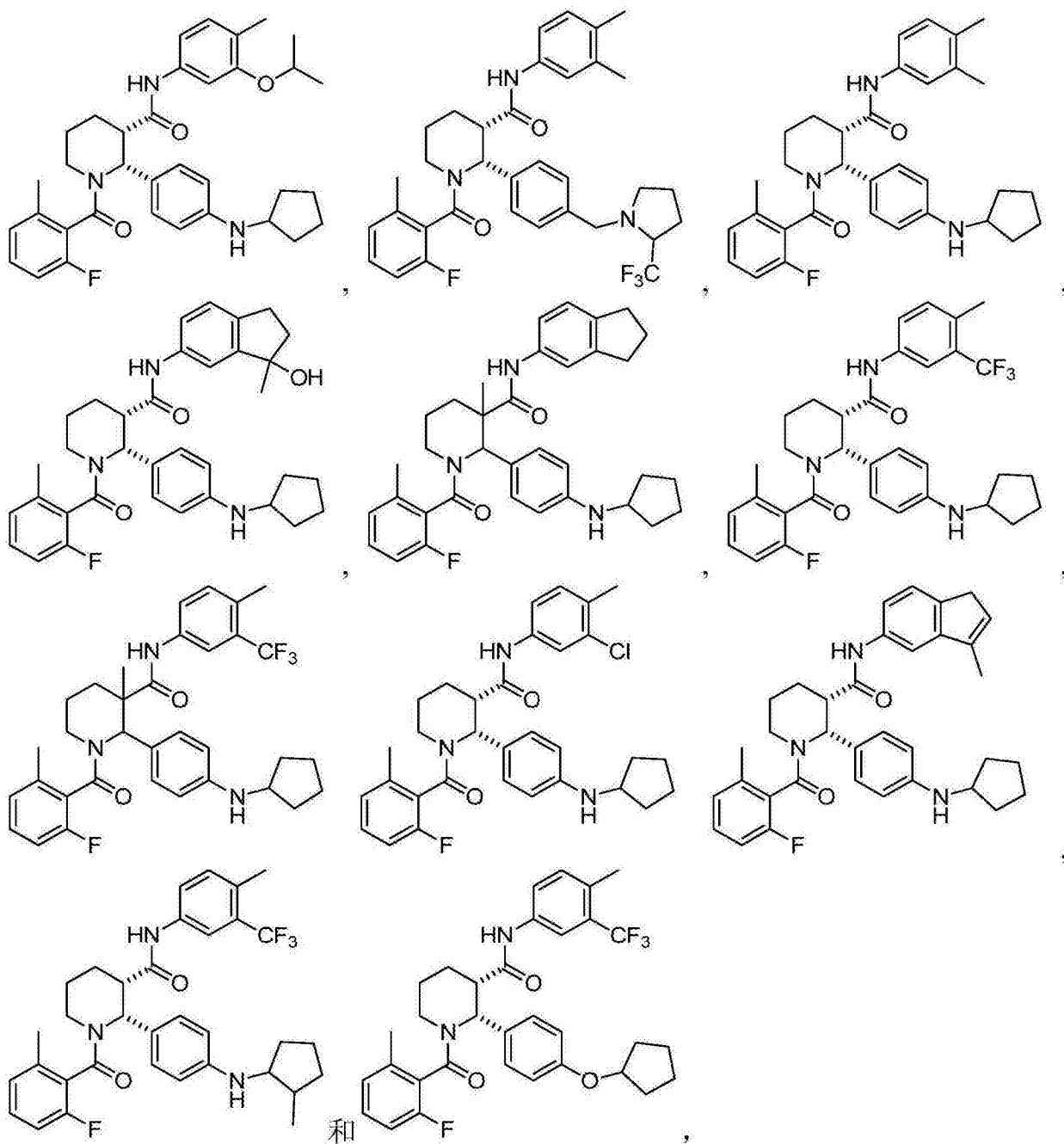
每个R³为-NR^gR^h,其中每个R^g和R^h独立地选自氢和C₄₋₆环烷基;以及

p为1。

5. 如权利要求1所述的方法,其中,所述化合物选自

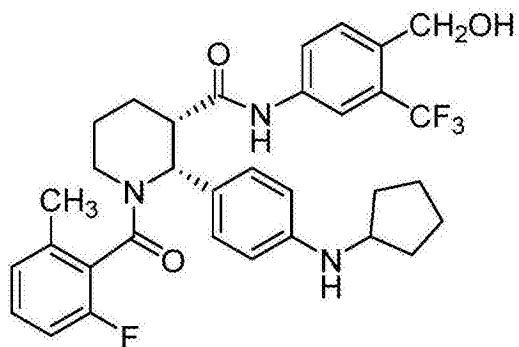






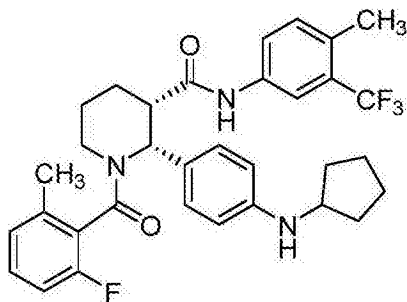
或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求1所述的方法,其中,所述化合物为



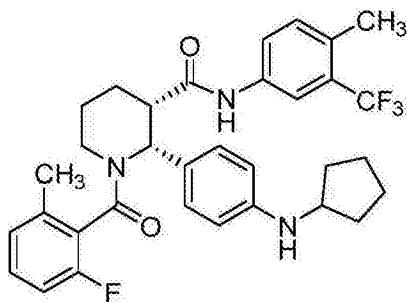
或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,所述化合物为



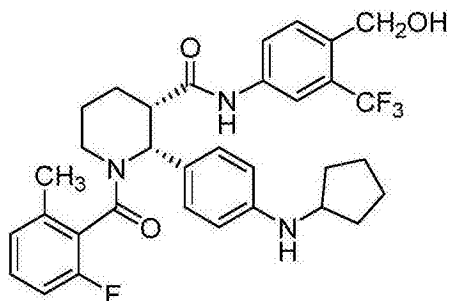
或其药学上可接受的盐。

8. 一种减慢患有或易患C3肾小球病的人的估算的肾小球滤过率 (eGFR) 下降速率的方法,该方法包括给予人有效量的具有下式的化合物:



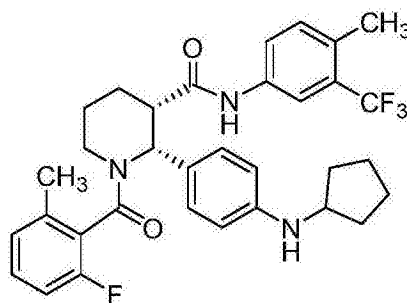
或其药学上可接受的盐。

9. 一种减慢患有或易患C3肾小球病的人的估算的肾小球滤过率 (eGFR) 下降速率的方法,该方法包括给予人有效量的具有下式的化合物:



或其药学上可接受的盐。

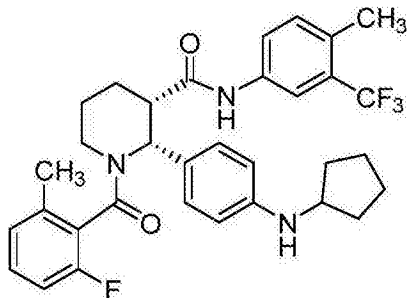
10. 一种减轻患有或易患C3肾小球病的人的肾小球炎症的方法,包括给予人有效量的具有下式的化合物:



或其药学上可接受的盐。

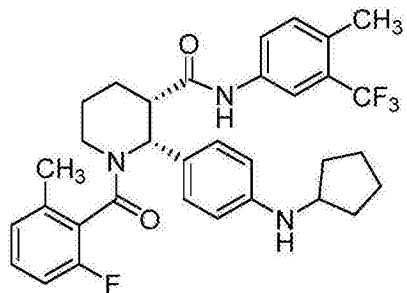
11. 一种清除患有或易患C3肾小球病的人的肾小球内毛细血管增生的方法,包括给予

人有效量的具有下式的化合物：



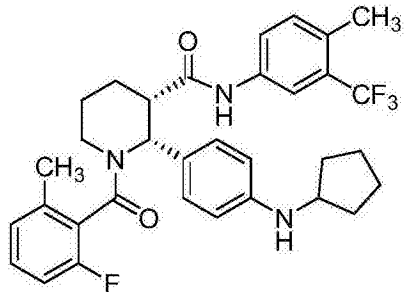
或其药学上可接受的盐。

12. 一种减少患有或易患C3肾小球病的人的肾小球炎性巨噬细胞的方法，包括给予人有效量的具有下式的化合物：



或其药学上可接受的盐。

13. 一种降低患有或易患C3肾小球病的人的蛋白尿的方法，该方法包括给予人有效量的具有下式的化合物：



或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求1-13任一项所述的方法，其中，人患有补体3肾小球肾炎。

15. 如权利要求1-13任一项所述的方法，其中，人患有进行性补体3肾小球肾炎。

16. 如权利要求1-13任一项所述的方法，其中，人患有肾移植后的复发性补体3肾小球肾炎。

17. 如权利要求1-13任一项所述的方法，其中，人患有致密物沉积病。

18. 如权利要求1-13任一项所述的方法，其中，补体3肾小球病对其他治疗无效。

19. 如权利要求1-18任一项所述的方法，其中，人患有免疫抑制药物难治性疾病。

20. 如权利要求1-19任一项所述的方法，其中，人患有以下一种或多种药物的难治性疾病：利妥昔单抗、环磷酰胺、霉酚酸酯、他克莫司和类固醇。

21. 如权利要求1-20任一项所述的方法，其中，人表现出与健康相关的生活质量变化有所改善。

22. 如权利要求21所述的方法,其中,所述健康相关的生活质量基于Short Form-36版本2 (SF-36v2) 或EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L) 评估。

23. 如权利要求1-22任一项所述的方法,其中,每日两次给予所述化合物。

24. 如权利要求1-22任一项所述的方法,其中,每日一次给予所述化合物。

25. 如权利要求1-22任一项所述的方法,其中,口服给予所述化合物。

26. 如权利要求1-22任一项所述的方法,其中,人每天两次接受30毫克化合物。

27. 如权利要求1-22任一项所述的方法,其中,人每天两次接受20毫克化合物。

28. 如权利要求1-22任一项所述的方法,其中,人每天两次接受10毫克化合物。

29. 如权利要求1-28任一项所述的方法,其中,人具有补体因子H相关蛋白5 (CFHR5) 突变体。

30. 如权利要求1-29任一项所述的方法,其中,人接受治疗12周。

31. 如权利要求1-29任一项所述的方法,其中,人接受治疗26周。

32. 如权利要求1-29任一项所述的方法,其中,人接受治疗52周。

33. 如权利要求1-29任一项所述的方法,其中,人接受慢性治疗。

34. 如权利要求1-33任一项所述的方法,其中,还包括给予人治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂。

35. 如权利要求34所述的方法,其中,一种或多种额外的治疗剂选自免疫抑制药物、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素II型-1受体阻滞剂 (ARB) 和皮质类固醇。

36. 如权利要求34所述的方法,其中,一种或多种额外的治疗剂选自环磷酰胺、霉酚酸酯、利妥昔单抗、依库珠单抗、他克莫司、贝利单抗、OMS721、ACH-4471、AMY-101、阿克舍胶 (Acthar Gel)、SAND-5、促肾上腺皮质激素、CDX-1135、雷米普利、培哚普利、赖诺普利、培哚普利精氨酸盐、卡托普利、螺普利、喹那普利、依那普利、咪达普利、福辛普利、佐氟普利、苯那普利、群多普利、维拉帕米、苯那普利、氨氯地平、群多普利、P-003、西拉普利、地拉普利、莫西普利、喹那普利、福辛普利、替莫普利、氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、奥美沙坦、缬沙坦、阿齐沙坦、替米沙坦、非马沙坦、EMA-401、阿齐沙坦酯钾、司巴森坦 (sparsentan)、坎地沙坦酯、奥美沙坦酯、TRV-027、氯沙坦钾、YH-22189、阿齐沙坦三甲基乙醇胺、艾力沙坦酯和依普罗沙坦。

C3肾小球病的治疗方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请是根据35U.S.C. §119(e) 要求于2016年01月14日提交的美国临时申请No.62/278,788, 2016年01月19日提交的美国临时申请No.62/280,346, 2016年06月08日提交的美国临时申请No.62/347,450和2016年09月21日提交的美国临时申请No.62/397,527优先权的申请,其全部内容通过引用并入本文。

于在联邦政府资助的研发项下发明的权利的声明

[0002] 不适用。

硬盘上递交的“序列表”,表格或计算机程序列表附录的引用

[0003] 不适用。

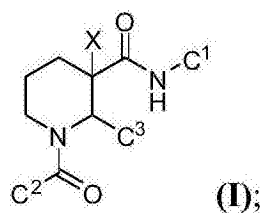
背景技术

[0004] C3肾小球病(C3G)是一种罕见的肾脏疾病(估计C3G的患病率为每1,000,000人2-3例)。C3G的特征在于肾脏的过滤单元(肾小球)中称为C3的蛋白质(身体补体系统的组分)沉积,表明补体的参与引起了肾脏损伤。C3肾小球病的特征在于基于肾小球中C3沉积的代替补体激活的证据。该疾病有两种形式:致密沉积病(DDD,以前称为膜增生性肾小球肾炎[MPGN] II型)和C3肾小球肾炎(C3GN,以前称为特发性MPGN)。已经在这些患者中描述了导致补体调节缺陷的遗传病变,包括补体因子H(CFH)的突变。患有C3肾小球病的患者通常具有高蛋白尿和肾功能的进行性恶化。对于C3肾小球病患者,包括C3GN,没有获批准的治疗方法。如果不进行治疗,C3G必定会导致肾功能衰竭,肾移植通常是唯一的选择。即使在移植后,新肾也会因疾病复发而频繁发生衰竭。

发明内容

[0005] 本文涉及治疗患有或易患C3肾小球病的人的方法,包括给予人有效量的C5aR拮抗剂。

[0006] 在一个实施方案中,C5aR拮抗剂是具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

C¹是任选被1-3个R¹取代基取代的苯基;

C²是任选被1-3个R²取代基取代的苯基;

C³选自C₃₋₈环烷基和苯基,且每个C³任选地被1-3个R³取代基取代;

每个R¹独立地选自卤素、-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和-S(O)₂NR^aR^b;其中,每个R^a和R^b独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有0至2个

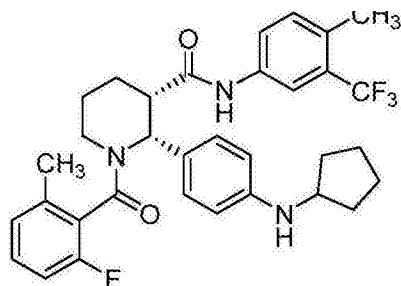
另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S;每个R^c独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中脂族和环状部分的R^a、R^b和R^c任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;任选地,当两个R¹取代基在相邻原子上时,它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

每个R²独立地选自卤素、-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和-S(O)₂NR^dR^e;其中每个R^d和R^e独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0-2另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S的;每个R^f独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中R^d、R^e和R^f的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个R³独立地选自卤素、-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和-NHCH₂R^j,其中X⁴是C₁₋₄亚烷基;每个R^g和R^h独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S,并且任选被一个或两个氧基取代;每个Rⁱ独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;每个R^j选自C₃₋₆环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,并且R^g、R^h、Rⁱ和R^j的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、CF₃、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;和

X是氢或CH₃。

[0007] 在一些实施方案中,C5aR拮抗剂是具有下式的化合物:



附图的简要说明

[0008] 图1表示在用化合物1治疗之前和之后患者的估算的肾小球滤过率(eGFR)。

[0009] 图2表示用化合物1治疗后的组织病理学改善。

具体实施方式

缩略语和定义

[0010] 除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基(即,C₁₋₈意味着1至8个碳)。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。术语“烯基”是指具有一个或多个双键的不饱和烷基。类似地,术语“炔基”是指具有一个或多个三键的不

饱和烷基。这种不饱和烷基的实例包括乙烯基, 2-丙烯基, 巴豆基, 2-异戊烯基, 2-(丁二烯基), 2,4-戊二烯基, 3-(1,4-戊二烯基), 乙炔基, 1-和3-丙炔基, 3-丁炔基, 以及更高级的同系物和异构体。术语“环烷基”是指具有指定数目的环原子(例如C₃₋₆环烷基)并且完全饱和或在环顶点之间具有不多于一个双键的烃环。“环烷基”还意指双环和多环烃环, 例如双环[2.2.1]庚烷, 双环[2.2.2]辛烷等。术语“杂环烷基”是指含有1至5个选自N, O和S的杂原子的环烷基, 其中氮和硫原子任选被氧化, 并且一个或多个氮原子任选被季铵化。杂环烷基可以是单环, 双环或多环环系。杂环烷基的非限制性实例包括吡咯烷, 咪唑烷, 吡啶烷, 丁内酰胺, 戊内酰胺, 咪唑烷酮, 乙内酰脲, 二氧戊环, 邻苯二甲酰亚胺, 哌啶, 1,4-二恶烷, 吗啉, 硫代吗啉, 硫代吗啉-S-氧化物, 硫代吗啉-S, S-氧化物, 哌嗪, 吡喃, 吡啶酮, 3-吡咯啉, 噻喃, 吡喃酮, 四氢呋喃, 四氢噻吩, 奎宁环等。杂环烷基可以通过环碳或杂原子连接到分子的其余部分。

[0011] 术语“亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团, 例如-CH₂CH₂CH₂CH₂-。通常, 烷基(或亚烷基)基团将具有1至24个碳原子, 在本发明中是优选具有10个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链的烷基或亚烷基, 通常具有四个或更少的碳原子。类似地, “亚烯基”和“亚炔基”分别指具有双键或三键的“亚烷基”的不饱和形式。

[0012] 除非另有说明, 否则术语“杂烷基”本身或与另一术语组合是指稳定的直链或支链, 或环烷基, 或其组合, 由指定数目的碳原子和1至3个选自O, N, Si和S的杂原子组成, 并且其中氮和硫原子可任选被氧化, 氮杂原子可任选被季铵化。杂原子O, N和S可以位于杂烷基的任何内部位置。杂原子Si可以位于杂烷基的任何位置, 包括烷基与分子其余部分连接的位置。实例包括-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、-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。最多两个杂原子可以是连续的, 例如-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。类似地, 除非另有说明, 否则术语“杂烯基”和“杂炔基”本身或与另一术语组合, 分别表示含有指定数目的碳原子和具有1-3个选自O, N, Si和S的杂原子的链烯基或炔基, 其中氮和硫原子可任选被氧化, 氮杂原子可任选被季铵化。杂原子O, N和S可以位于杂烷基的任何内部位置。

[0013] 术语“杂亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自杂烷基的饱和或不饱和或多不饱和的二价基团, 例如-CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂-和-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-、-O-CH₂-CH=CH-、-CH₂-CH=C(H)CH₂-O-CH₂-和-S-CH₂-CH≡C-。对于杂亚烷基, 杂原子也可占据链末端中的任一个或两个(例如亚烷氧基, 亚烷二氧基, 亚烷基氨基, 亚烷基二氨基等)。

[0014] 术语“烷氧基”, “烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其常规含义使用, 并且分别指通过氧原子, 氨基或硫原子与分子其余部分连接的那些烷基。另外, 对于二烷基氨基, 烷基部分可以相同或不同, 并且也可以与每个所连接的氮原子结合形成3-7元环。因此, 表示为-NR^aR^b的基团意在包括哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 氮杂环丁烷基等。

[0015] 除非另有说明, 术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一个取代基的一部分意指氟, 氯, 溴或碘原子。另外, 术语如“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如, 术语“C₁₋₄卤代烷基”意指包括三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基, 4-氯丁基, 3-溴丙基等。

[0016] 除非另有说明, 否则术语“芳基”是指多不饱和的, 通常为芳族的烃基, 其可以是单环或稠合在一起或共价连接的多个环(至多三个环)。术语“杂芳基”是指含有1至5个选自N,

O和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选被氧化,并且一个或多个氮原子任选被季铵化。杂芳基可以通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基的非限制性例子包括苯基、萘基和联苯基,而杂芳基的非限制性例子包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异恶唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、吡嗪基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧氮茂基、异噻唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。上述每个芳基和杂芳基环系统的取代基选自下述可接受的取代基。

[0017] 为简洁起见,术语“芳基”当与其他术语(例如芳氧基,芳硫基氧基,芳基烷基)组合使用时,包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此,术语“芳基烷基”意在包括其中芳基与烷基连接的那些基团(例如苄基,苯乙基,吡啶基甲基等)。

[0018] 在一些实施方式中,上述术语(例如“烷基”,“芳基”和“杂芳基”)将包括指定基团的取代和未取代形式。下面提供了每种类型基团的优选取代基。为简洁起见,术语芳基和杂芳基是指如下提供的取代或未取代的形式,而除非指明被取代,术语“烷基”和相关的脂族基团是指未取代的形式。

[0019] 烷基的取代基(包括通常称为亚烷基,烯基,炔基和环烷基的那些基团)可以是选自下组的各种基团: $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''\text{R}''$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{SiR}''\text{R}''\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CONR}''\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,数量为0至 $(2m'+1)$,其中 m' 是该基团中的碳原子总数。 R'' 、 R'' 和 R'' 各自独立地表示氢,未取代的 C_{1-8} 烷基,未取代的杂烷基,未取代的芳基,被1-3个卤素取代的芳基,未取代的 C_{1-8} 烷基,未取代的 C_{1-8} 烷氧基或 C_{1-8} 硫代烷氧基或未取代的芳基- C_{1-4} 烷基。当 R'' 和 R'' 连接到相同的氮原子时,它们可以与氮原子结合形成3-,4-,5-,6-或7-元环。例如, $-\text{NR}''\text{R}''$ 意在包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。术语“酰基”本身或作为另一基团的一部分是指该基团的碳上最接近基团连接点的两个取代基被取代基=O(例如, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}'$ 等)取代。

[0020] 类似地,芳基和杂芳基的取代基是变化的并且通常选自: $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{R}''$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CONR}''\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{N}_3$ 、全氟(C_{1-4})烷氧基和全氟(C_{1-4})烷基,数量范围从零至芳环系统上开放化合价的总数;并且其中 R'' 、 R'' 和 R'' 独立地选自氢, C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{2-8} 烯基, C_{2-8} 炔基,未取代的芳基和杂芳基,(未取代的芳基)- C_{1-4} 烷基和未取代的芳氧基- C_{1-4} 烷基。其他合适的取代基包括通过1-4个碳原子的亚烷基链连接到环原子上的每个上述芳基取代基。

[0021] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$ 的取代基替换,其中T和U独立地为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或单键,并且q是0-2的整数。

[0022] 或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 的取代基取代,其中A和B独立地为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''-$ 或单键,并且r是1至3的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选地被双键取代。或者,芳基或杂

芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 的取代基取代,其中s和t独立地为0至3的整数,和X是 $-O-$ 、 $-NR''-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR''-$ 、 $-NR''-$ 和 $-S(O)_2NR''-$ 中的取代基R''选自氢或未被取代的C₁₋₆烷基。

[0023] 如本文所用,术语“杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0024] 术语“离子液体”是指主要含有离子的任何液体。优选地,在本发明中,“离子液体”是指熔点相对较低(例如,低于250℃)的盐。离子液体的实例包括但不限于1-丁基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐,1-己基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐,1-辛基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐,1-壬基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐,1-癸基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐,1-己基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐和1-己基-3-甲基咪唑鎓溴化物等。

[0025] 如本文所用,术语“治疗”或“治疗”包括疾病调节治疗和对症治疗,其中任一种都可以是预防性的(即,在症状发作之前,以预防、延迟或减少症状的严重程度)或治疗(即症状发作后,以减轻症状的严重程度和/或持续时间)。本文提供的治疗方法通常包括向患者施用有效量的一种或多种本文提供的化合物。合适的患者包括患有或易患(即,预防性治疗)本文所指的病症或疾病的那些患者。如本文所述的用于治疗的患者包括哺乳动物,特别是灵长类动物,尤其是人。其他合适的患者包括驯养的伴侣动物,例如狗,猫,马等,或家畜动物,例如牛,猪,绵羊等。

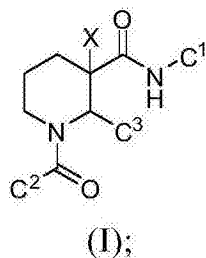
[0026] 术语“药学上可接受的盐”意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,取决于在本文所述的化合物上发现的特定取代基。当本文提供的化合物含有相对酸性的官能团时,碱加成盐可以通过将这种化合物的中性形式与足够量的所需碱在纯净或在合适的惰性溶剂中接触而获得。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌盐等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本文提供的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需酸接触而获得酸加成盐,所述酸可以是纯净的或在合适的惰性溶剂中。药学上可接受的酸加成盐示例包括衍生自以下无机酸的那些:如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等,以及由相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等衍生的盐。还包括氨基酸如精氨酸等的盐,和有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如Berge, S.M.等,药用盐“Pharmaceutical Salts”,药物科学杂志Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本文提供的某些具体化合物含有碱性和酸性官能团两者,其允许化合物转化为碱或酸加成盐。

[0027] 化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,例如在极性溶剂中的溶解性,但是出于本发明目的,在其他方面盐等同于化合物的母体形式。

[0028] 以下实施方案中描述的化合物可以根据W02010/075257, W02011/163640和W02016/053890中描述的方法获得。

实施方案

[0029] 本公开内容涉及治疗患有或易患补体3肾小球病的人的方法,包括向人施用有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

C¹是任选被1-3个R¹取代基取代的苯基;

C²是任选被1-3个R²取代基取代的苯基;

C³选自C₃₋₈环烷基和苯基,且每个C³任选地被1-3个R³取代基取代;

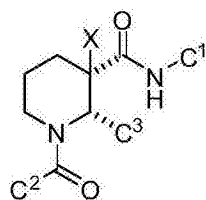
每个R¹独立地选自卤素、-CN、-R^c、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-C(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、-NR^bC(O)R^a、-NR^bC(O)₂R^c、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-OR^a和-S(O)₂NR^aR^b;其中,每个R^a和R^b独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S;每个R^c独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中R^a、R^b和R^c的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;任选地,当两个R¹取代基在相邻原子上时,它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

每个R²独立地选自卤素、-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和-S(O)₂NR^dR^e;其中每个R^d和R^e独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0-2另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S的;每个R^f独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中R^d、R^e和R^f的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个R³独立地选自卤素、-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和-NHCH₂R^j,其中X⁴是C₁₋₄亚烷基;每个R^g和R^h独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S,并且任选被一个或两个氧基取代;每个Rⁱ独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;每个R^j选自C₃₋₆环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,并且R^g、R^h、Rⁱ和R^j的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、CF₃、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;和

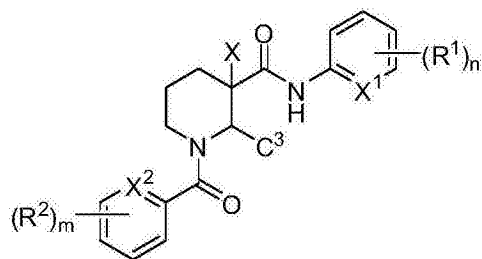
X是氢或CH₃。

[0030] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(Ia):



(Ia)。

[0031] 在一些实施方式中,所述化合物具有式 (Ib) :



(Ib)

其中,

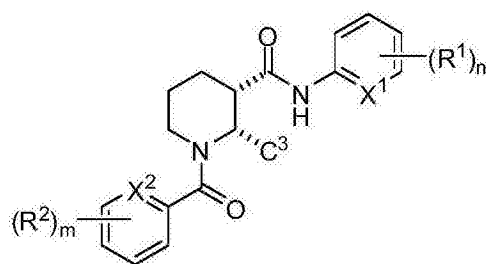
X^1 选自CH和 CR^1 ;

下标n为0至2的整数;

X^2 选自CH和 CR^2 ;以及

下标m为0至2的整数。

[0032] 在一些实施方式中,所述化合物具有式 (Ic) :



(Ic)

其中,

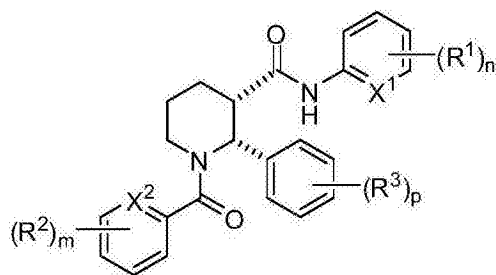
X^1 选自CH和 CR^1 ;

下标n为0至2的整数;

X^2 选自CH和 CR^2 ;以及

下标m为0至2的整数。

[0033] 在一些实施方式中,所述化合物具有式 (Id) :



(Id)

其中,

下标p为0至3的整数；

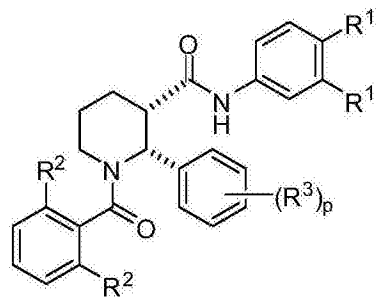
X¹选自CH和CR¹；

下标n为0至2的整数；

X²选自CH和CR²；以及

下标m为0至2的整数。

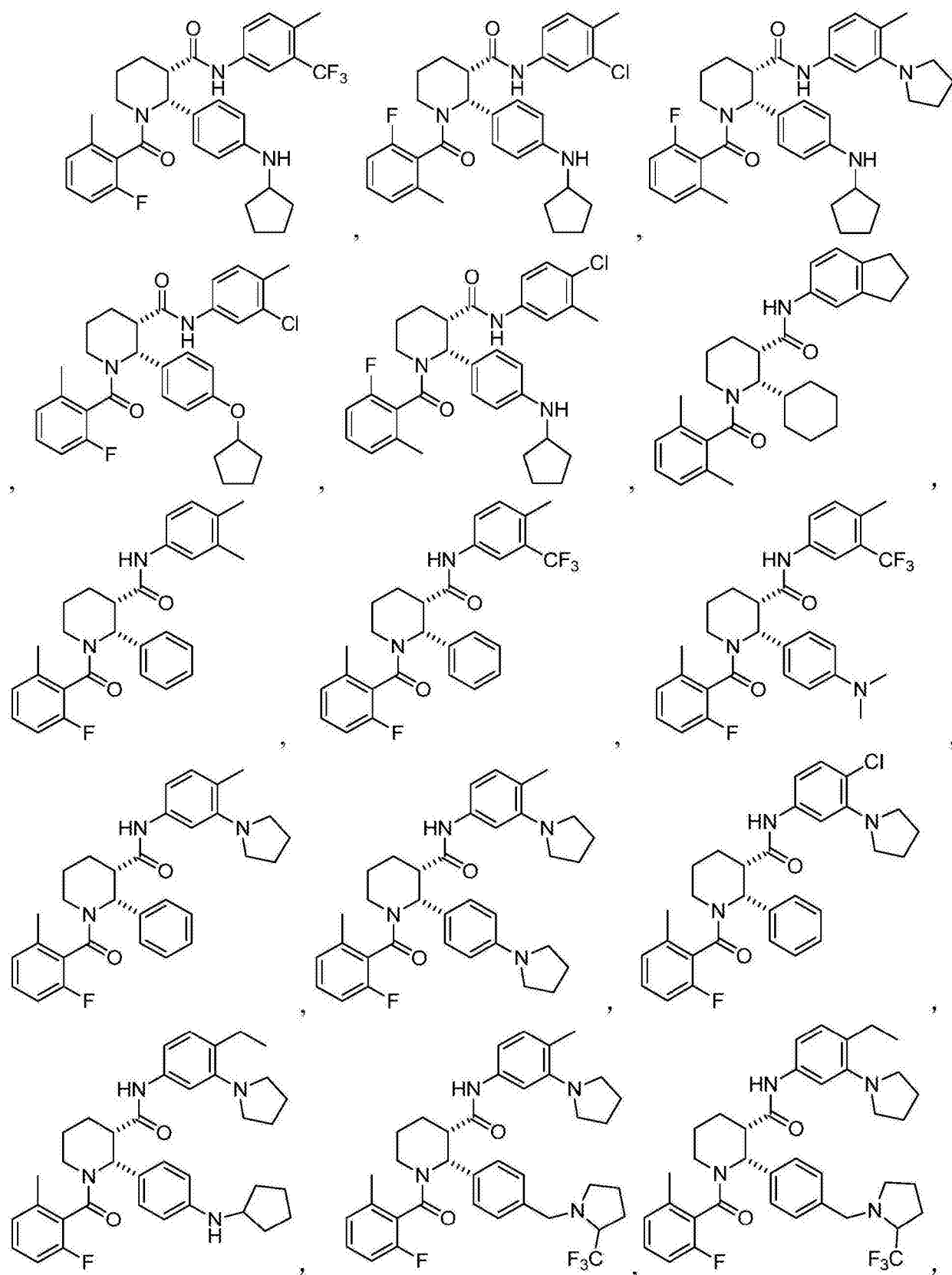
[0034] 在一些实施方式中,所述化合物具有式 (Ie) :

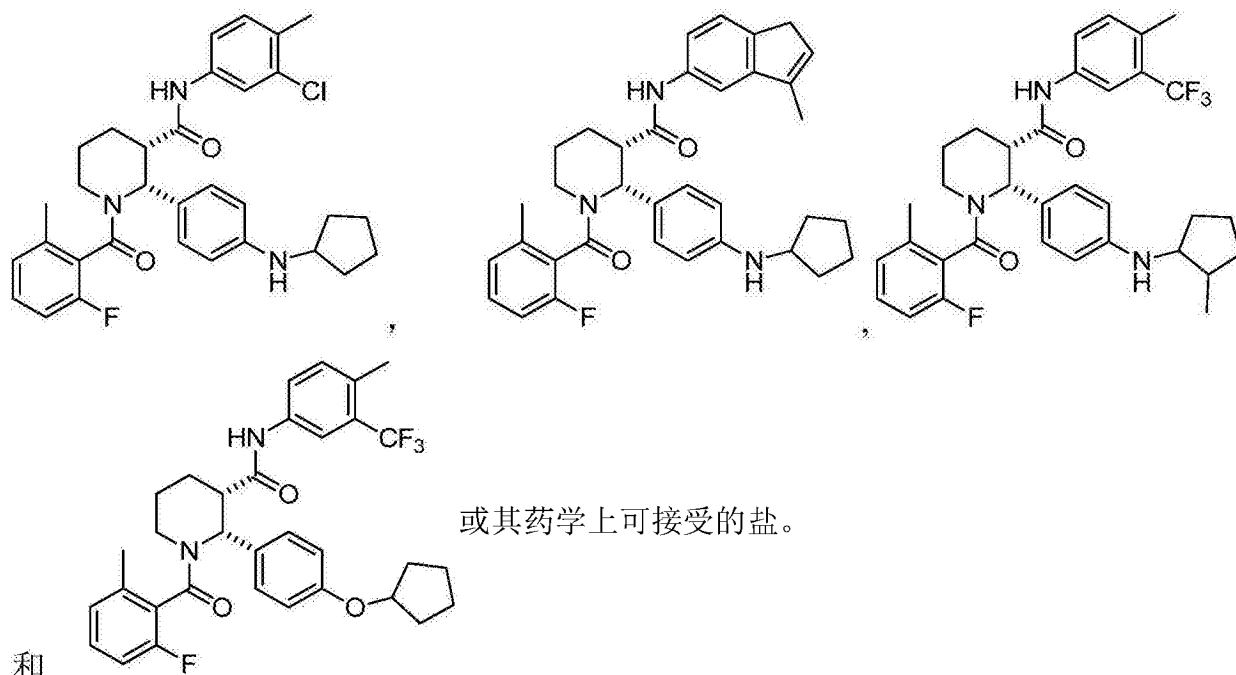


I(e)

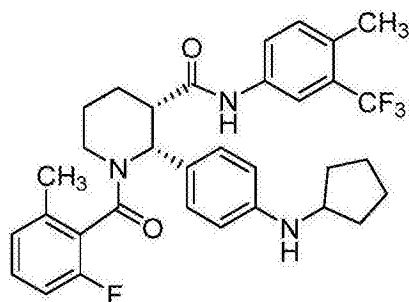
其中,p为0、1或2。

[0035] 在一些实施方式中,所述化合物选自:



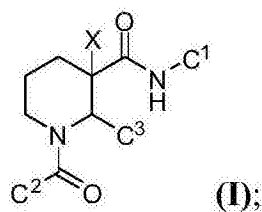


[0036] 在一些实施方式中,所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

[0001] 提供了一种减慢患有或易患C3肾小球病的人的估算的肾小球滤过率(eGFR)下降速率的方法,包括给予人有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

C^1 是任选被1-3个 R^1 取代基取代的苯基;

C^2 是任选被1-3个 R^2 取代基取代的苯基;

C^3 选自 C_{3-8} 环烷基和苯基,且每个 C^3 任选地被1-3个 R^3 取代基取代;

每个 R^1 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^c$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)_2R^c$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$;其中,每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S;每个 R^c 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中 R^a 、 R^b 和 R^c 的脂族

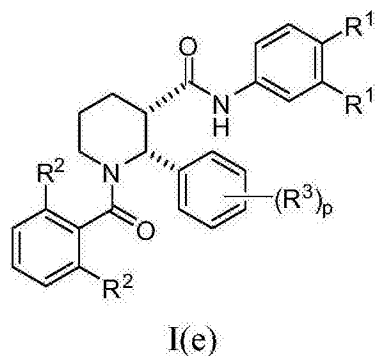
和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代；任选地，当两个 R^1 取代基在相邻原子上时，它们组合形成稠合的五元或六元碳环；

每个 R^2 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^f$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{CONR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{OR}^d$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ ；其中每个 R^d 和 R^e 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基，或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0-2另外的杂原子的五元或六元环，作为环成员的另外的杂原子选自N, O或S的；每个 R^f 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，并且其中 R^d , R^e 和 R^f 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代；

每个 R^3 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^i$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^g$ 、 $-\text{CONR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{R}^j$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{CONR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NHR}^j$ 和 $-\text{NHCH}_2\text{R}^j$ ，其中 X^4 是 C_{1-4} 亚烷基；每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-8} 卤代烷基，或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环，作为环成员的另外的杂原子选自N, O或S，并且任选被一个或两个氧基取代；每个 R^i 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；每个 R^j 选自 C_{3-6} 环烷基、吡咯基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基，并且 R^g , R^h , R^i 和 R^j 的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、 CF_3 、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代；和

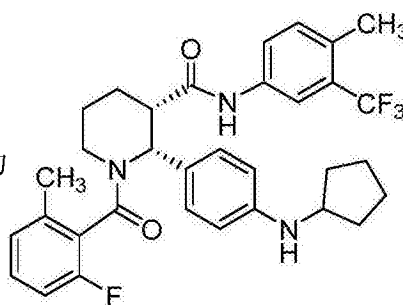
X是氢或 CH_3 。

[0002] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(Ie)：



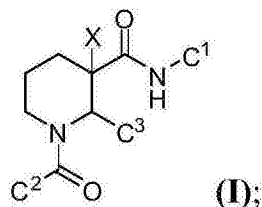
其中，p为0、1或2。

[0003] 在一些实施方式中，所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

[0004] 提供了一种减少患有或易患C3肾小球病的人的肾小球炎症的方法，包括给予人有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，



其中,

C¹是任选被1-3个R¹取代基取代的苯基;

C²是任选被1-3个R²取代基取代的苯基;

C³选自C₃₋₈环烷基和苯基,且每个C³任选地被1-3个R³取代基取代;

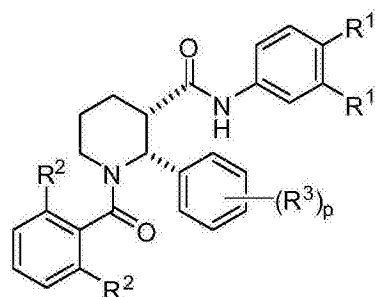
每个R¹独立地选自卤素、-CN、-R^c、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-C(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、-NR^bC(O)R^a、-NR^bC(O)₂R^c、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-OR^a和-S(O)₂NR^aR^b;其中,每个R^a和R^b独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S;每个R^c独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中R^a、R^b和R^c的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;任选地,当两个R¹取代基在相邻原子上时,它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

每个R²独立地选自卤素、-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和-S(O)₂NR^dR^e;其中每个R^d和R^e独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0-2另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S的;每个R^f独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中R^d、R^e和R^f的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个R³独立地选自卤素、-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和-NHCH₂R^j,其中X⁴是C₁₋₄亚烷基;每个R^g和R^h独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S,并且任选被一个或两个氧基取代;每个Rⁱ独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;每个R^j选自C₃₋₆环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,并且R^g、R^h、Rⁱ和R^j的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、CF₃、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;和

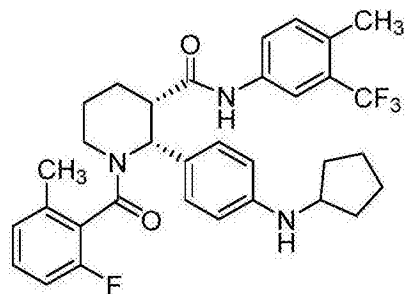
X是氢或CH₃。

[0005] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(Ie):



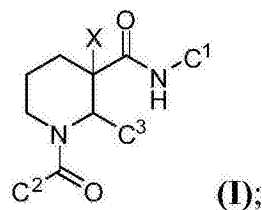
I(e)。

[0006] 在一些实施方式中,所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

[0007] 提供了一种减少患有或易患C3肾小球病的人中C3沉积物和/或C5b-9沉积物的方法,包括给予人有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



(I);

其中,

C¹是任选被1-3个R¹取代基取代的苯基;

C²是任选被1-3个R²取代基取代的苯基;

C³选自C₃₋₈环烷基和苯基,且每个C³任选地被1-3个R³取代基取代;

每个R¹独立地选自卤素、-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和-S(O)₂NR^aR^b;其中,每个R^a和R^b独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S;每个R^c独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中R^a、R^b和R^c的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;任选地,当两个R¹取代基在相邻原子上时,它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

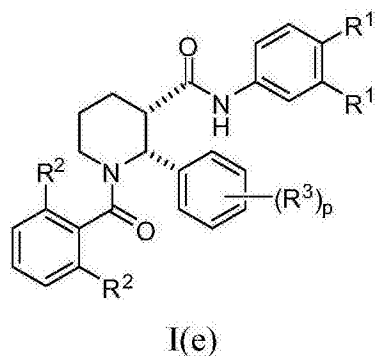
每个R²独立地选自卤素、-CN、-R^f、-CO₂R^d、-CONR^dR^e、-C(O)R^d、-OC(O)NR^dR^e、-NR^eC(O)R^d、-NR^eC(O)₂R^f、-NR^dC(O)NR^dR^e、-NR^dC(O)NR^dR^e、-NR^dR^e、-OR^d和-S(O)₂NR^dR^e;其中每个R^d和R^e独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0-2另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S的;每个

R^f 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中 R^d , R^e 和 R^f 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个 R^3 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^i$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-CONR^gR^h$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^hC(O)R^g$ 、 $-NR^hC(O)_2R^i$ 、 $-NR^gC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-OR^g$ 、 $-S(O)_2NR^gR^h$ 、 $-X^4-R^j$ 、 $-X^4-NR^gR^h$ 、 $-X^4-CONR^gR^h$ 、 $-X^4-NR^hC(O)R^g$ 、 $-NHR^j$ 和 $-NHCH_2R^j$,其中 X^4 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S,并且任选被一个或两个氧基取代;每个 R^i 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;每个 R^j 选自 C_{3-6} 环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,并且 R^g 、 R^h 、 R^i 和 R^j 的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、 CF_3 、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;和

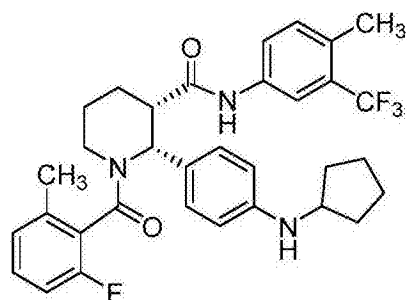
X是氢或 CH_3 。

[0008] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(Ie):



其中, p 为0、1或2。

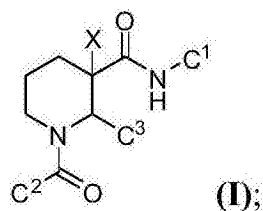
[0009] 在一些实施方式中,所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

[0010] 在一些实施方式中,人患有补体3肾小球肾炎。在一些实施方式中,人患有进行性补体3肾小球肾炎。在一些实施方式中,人患有肾移植后的复发性补体3肾小球肾炎。在一些实施方式中,人患有致密物沉积病。

[0011] 提供了一种清除患有或易患C3肾小球病的人的肾小球内毛细血管增生的方法,包括给予人有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

C^1 是任选被1-3个 R^1 取代基取代的苯基;

C^2 是任选被1-3个 R^2 取代基取代的苯基;

C^3 选自 C_{3-8} 环烷基和苯基,且每个 C^3 任选地被1-3个 R^3 取代基取代;

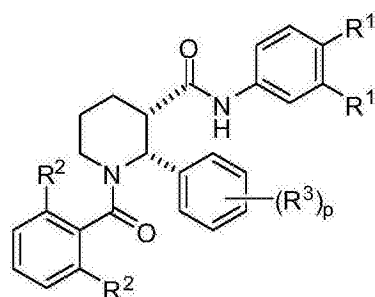
每个 R^1 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^c$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;其中,每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S;每个 R^c 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中 R^a 、 R^b 和 R^c 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;任选地,当两个 R^1 取代基在相邻原子上时,它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

每个 R^2 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^f$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{CONR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{OR}^d$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$;其中每个 R^d 和 R^e 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0-2另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S的;每个 R^f 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中 R^d 、 R^e 和 R^f 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个 R^3 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^i$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^g$ 、 $-\text{CONR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{R}^j$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{CONR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NHR}^j$ 和 $-\text{NHCH}_2\text{R}^j$,其中 X^4 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S,并且任选被一个或两个氧基取代;每个 R^i 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;每个 R^j 选自 C_{3-6} 环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,并且 R^g 、 R^h 、 R^i 和 R^j 的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、 CF_3 、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;和

X是氢或 CH_3 。

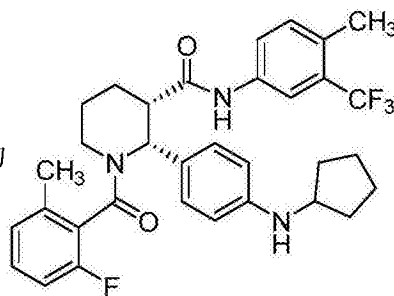
[0012] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(Ie):



I(e)

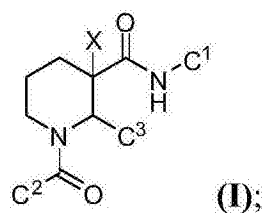
其中, p 为 0、1 或 2。

[0013] 在一些实施方式中, 所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

[0014] 提供了一种减少患有或易患 C3 肾小球病的人的肾小球炎性巨噬细胞的方法, 包括给予人有效量的具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中,

C^1 是任选被 1-3 个 R^1 取代基取代的苯基;

C^2 是任选被 1-3 个 R^2 取代基取代的苯基;

C^3 选自 C_{3-8} 环烷基和苯基, 且每个 C^3 任选地被 1-3 个 R^3 取代基取代;

每个 R^1 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^c$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$; 其中, 每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基, 或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有 0 至 2 个另外的杂原子的五元或六元环, 作为环成员的另外的杂原子选自 N, O 或 S; 每个 R^c 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 并且其中 R^a 、 R^b 和 R^c 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代; 任选地, 当两个 R^1 取代基在相邻原子上时, 它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

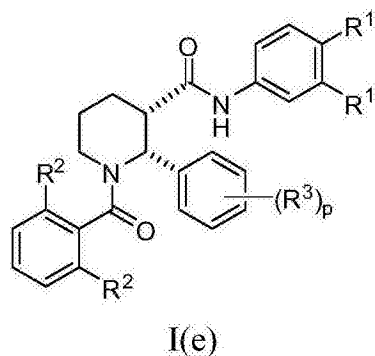
每个 R^2 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^f$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eC(O)R^f$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-OR^d$ 和 $-S(O)_2NR^dR^e$; 其中每个 R^d 和 R^e 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基, 或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有 0-2 另外的杂原子的五元或六元环, 作为环成员的另外的杂原子选自 N, O 或 S 的; 每个

R^f 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中 R^d , R^e 和 R^f 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个 R^3 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^i$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-CONR^gR^h$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^hC(O)R^g$ 、 $-NR^hC(O)_2R^i$ 、 $-NR^gC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-OR^g$ 、 $-S(O)_2NR^gR^h$ 、 $-X^4-R^j$ 、 $-X^4-NR^gR^h$ 、 $-X^4-CONR^gR^h$ 、 $-X^4-NR^hC(O)R^g$ 、 $-NHR^j$ 和 $-NHCH_2R^j$,其中 X^4 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S,并且任选被一个或两个氧基取代;每个 R^i 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;每个 R^j 选自 C_{3-6} 环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,并且 R^g 、 R^h 、 R^i 和 R^j 的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、 CF_3 、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;和

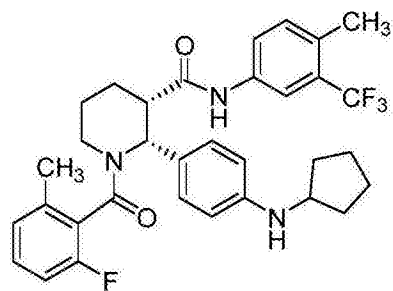
X是氢或 CH_3 。

[0015] 在一些实施方式中,所述化合物具有式(Ie):



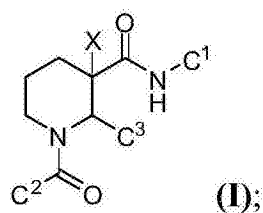
其中,p为0、1或2。

[0016] 在一些实施方式中,所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

[0017] 提供了一种减少患有或易患C3肾小球病的人的蛋白尿的方法,包括给予人有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

C^1 是任选被1-3个 R^1 取代基取代的苯基；

C^2 是任选被1-3个 R^2 取代基取代的苯基；

C^3 选自 C_{3-8} 环烷基和苯基，且每个 C^3 任选地被1-3个 R^3 取代基取代；

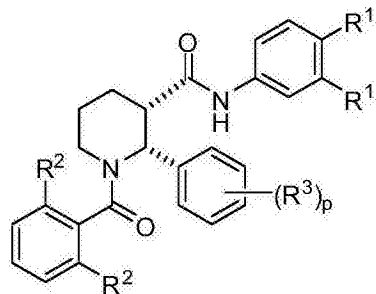
每个 R^1 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^c$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ；其中，每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基，或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环，作为环成员的另外的杂原子选自N、O或S；每个 R^c 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，并且其中 R^a 、 R^b 和 R^c 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代；任选地，当两个 R^1 取代基在相邻原子上时，它们组合形成稠合的五元或六元碳环；

每个 R^2 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^f$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{CONR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{OR}^d$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ ；其中每个 R^d 和 R^e 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基，或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0-2另外的杂原子的五元或六元环，作为环成员的另外的杂原子选自N、O或S的；每个 R^f 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，并且其中 R^d 、 R^e 和 R^f 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代；

每个 R^3 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^i$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^g$ 、 $-\text{CONR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{R}^j$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{CONR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NHR}^j$ 和 $-\text{NHCH}_2\text{R}^j$ ，其中 X^4 是 C_{1-4} 亚烷基；每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-8} 卤代烷基，或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环，作为环成员的另外的杂原子选自N、O或S，并且任选被一个或两个氧基取代；每个 R^i 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；每个 R^j 选自 C_{3-6} 环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基，并且 R^g 、 R^h 、 R^i 和 R^j 的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、 CF_3 、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代；和

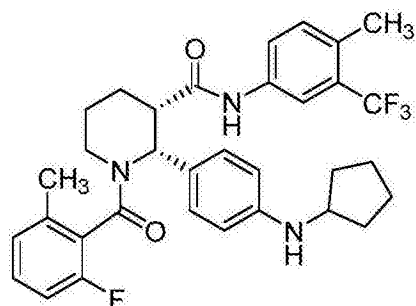
X是氢或 CH_3 。

[0018] 在一些实施方式中，所述化合物具有式(Ie)：



I(e).

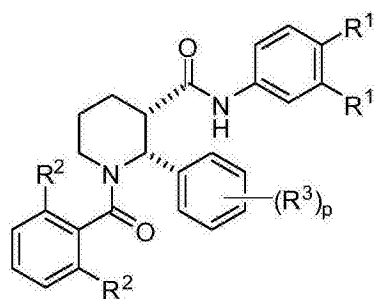
[0019] 在一些实施方式中，所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

[0020] 在一些实施方式中,人患有补体3肾小球肾炎。在一些实施方式中,人患有进行性补体3肾小球肾炎。在一些实施方式中,人患有肾移植后的复发性补体3肾小球肾炎。在一些实施方式中,人患有致密物沉积病。在一些实施方式中,人患有免疫抑制药物难治性疾病。

[0021] 提供了治疗患有或易患补体3肾小球病的人的方法,包括给予人有效量的具有式(Ie)的化合物或其药学上可接受的盐,



(Ie)

其中

每个 R^1 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^c$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)_2R^c$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$;其中,每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S;每个 R^c 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中 R^a 、 R^b 和 R^c 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;任选地,当两个 R^1 取代基在相邻原子上时,它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

每个 R^2 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^f$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eC(O)_2R^f$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-OR^d$ 和 $-S(O)_2NR^dR^e$;其中每个 R^d 和 R^e 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0-2另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S的;每个 R^f 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中 R^d 、 R^e 和 R^f 的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个 R^3 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R^i$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-CONR^gR^h$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^hC(O)R^g$ 、 $-NR^hC(O)_2R^i$ 、 $-NR^gC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-OR^g$ 、 $-S(O)_2NR^gR^h$ 、 $-X^4-R^j$ 、 $-X^4-NR^gR^h$ 、 $-X^4-CONR^gR^h$ 、 $-X^4-NR^hC(O)R^g$ 、 $-NHR^j$ 和 $-NHCH_2R^j$,其中 X^4 是 C_{1-4} 亚烷基;每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、

C₃₋₆环烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S,并且任选被一个或两个氧基取代;每个Rⁱ独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;每个R^j选自C₃₋₆环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,并且R^g、R^h、Rⁱ和R^j的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、CF₃、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;以及

p为0、1或2。

[0022] 在一些实施方式中,

每个R¹独立地选自卤素、-CN、-R^c、-NR^aR^b和-OR^a;其中,每个R^a和R^b独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子上时可以与氮原子结合形成吡咯烷环;每个R^c独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基,并且其中R^a、R^b和R^c的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;任选地,当两个R¹取代基在相邻原子上时,它们组合形成稠合的五元或六元碳环;

每个R²独立地选自卤素、-R^f、和-OR^d;其中每个R^d独立地选自氢、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,每个R^f独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基和杂芳基,并且其中R^d和R^f的脂族和环状部分任选地进一步被一个至三个选自卤素、羟基、甲基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;

每个R³独立地选自卤素、-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和-NHCH₂R^j,其中X⁴是C₁₋₄亚烷基;每个R^g和R^h独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₈卤代烷基,或当连接到相同的氮原子时可以与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子的五元或六元环,作为环成员的另外的杂原子选自N,O或S,并且任选被一个或两个氧基取代;每个Rⁱ独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;每个R^j选自C₃₋₆环烷基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,并且R^g、R^h、Rⁱ和R^j的脂族和环状部分任选进一步被1至3个卤素、甲基、CF₃、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代;以及

p为1。

[0023] 在一些实施方式中,

每个R¹独立地选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基;

每个R²独立地选自卤素和C₁₋₈烷基;

每个R³为-NR^gR^h,其中每个R^g和R^h独立地选自氢和C₃₋₆环烷基;以及

p为1。

[0024] 在一些实施方式中,

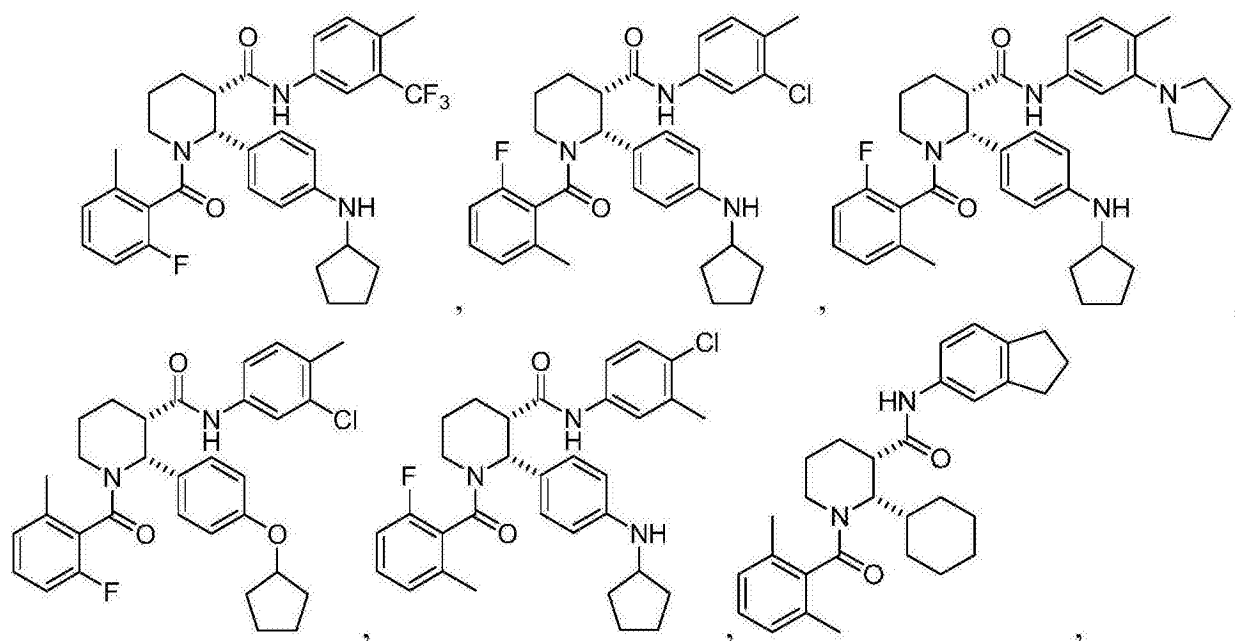
每个R¹独立地选自C₁₋₃烷基和C₁₋₃卤代烷基;

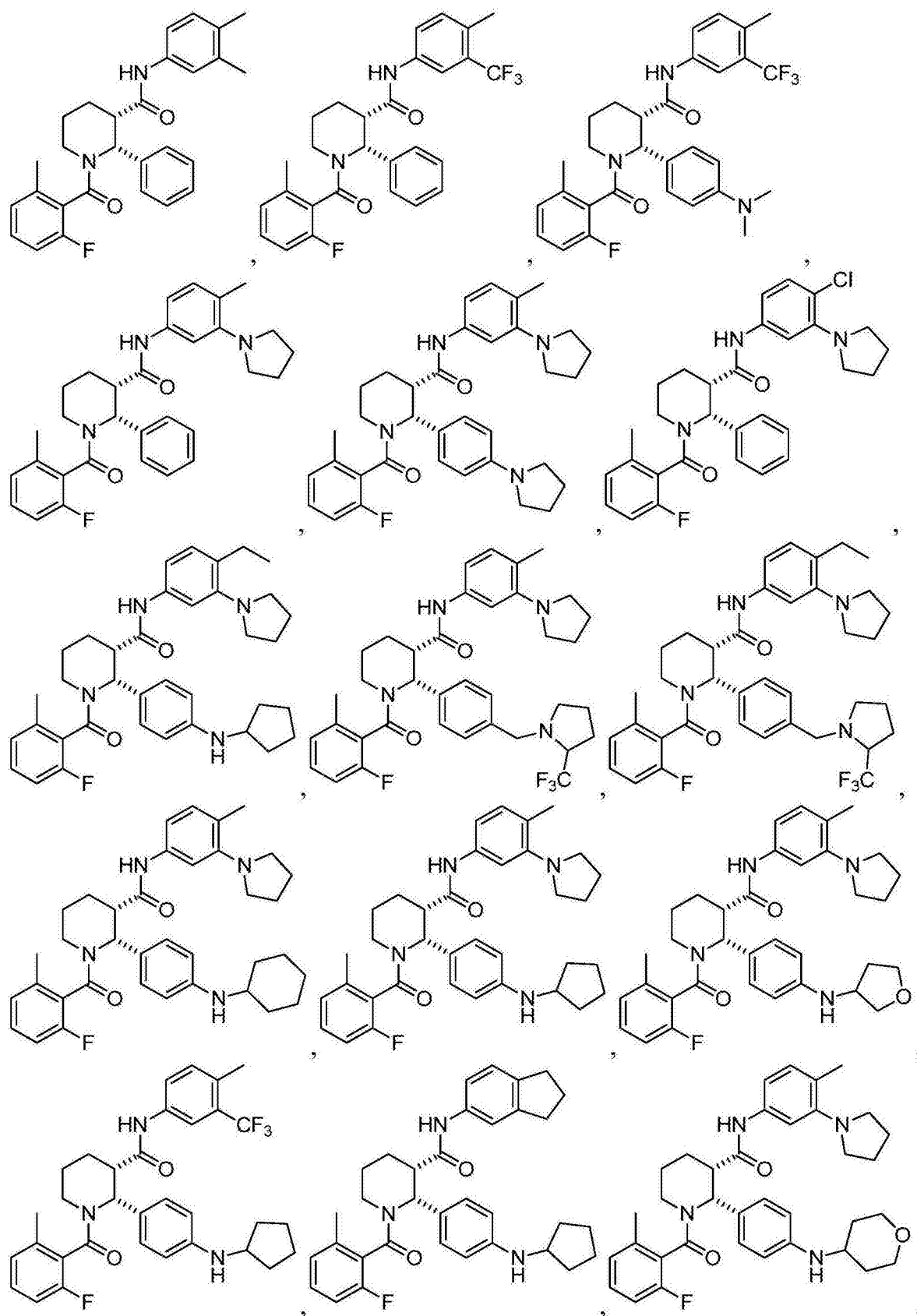
每个R²独立地选自卤素和C₁₋₃烷基;

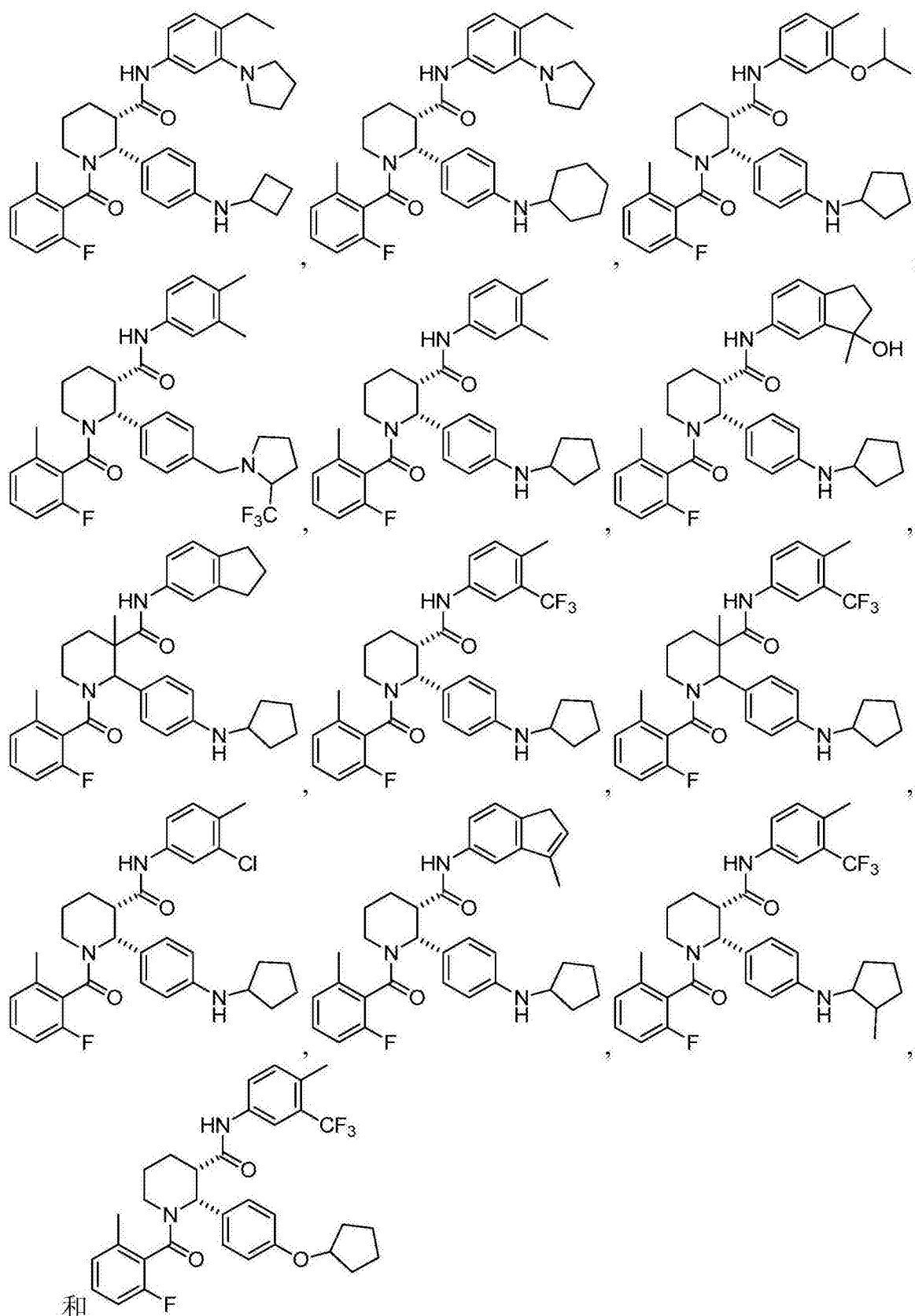
每个R³为-NR^gR^h,其中每个R^g和R^h独立地选自氢和C₄₋₆环烷基;以及

p为1。

[0025] 在一些实施方式中,所述化合物选自

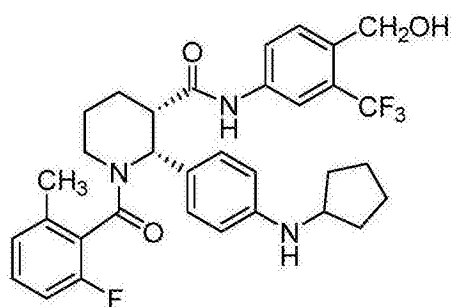






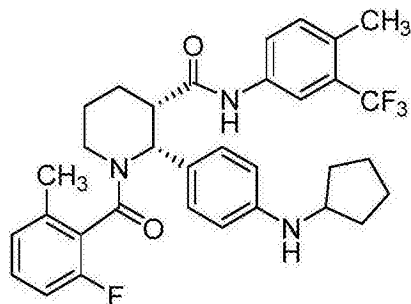
或其药学上可接受的盐。

[0026] 在一些实施方式中,所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

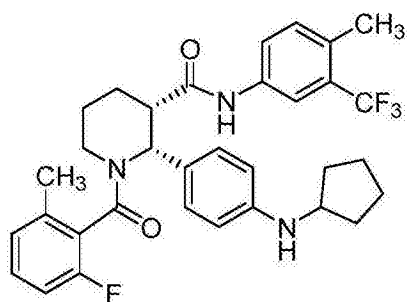
[0027] 在一些实施方式中,所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

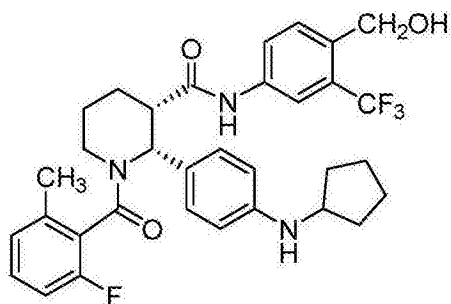
[0028] 在一些实施方式中,该方法包括以下一项或多项:减缓人体内估算的肾小球滤过率(eGFR)的下降速度,减轻人体内肾小球炎症,清除人体内肾小球内毛细血管增生,减少人体内肾小球炎性巨噬细胞,减少人体内蛋白尿,减缓人体内肾脏疾病的进展,阻止人体内肾脏疾病的进展,延缓人体内终末期肾病,改善人体内肾脏组织学,减少人体内蛋白尿,减缓人体内蛋白尿的增加。在一些实施方式中,肾脏活组织检查可以支持该改善。

[0029] 提供了一种减慢患有或易患C3肾小球病的人的估算的肾小球滤过率(eGFR)下降速率的方法,该方法包括给予人有效量的具有下式的化合物:



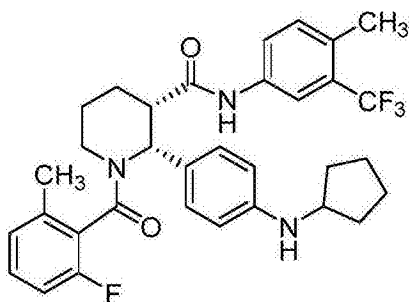
或其药学上可接受的盐。

[0030] 提供了一种减慢患有或易患C3肾小球病的人的估算的肾小球滤过率(eGFR)下降速率的方法,该方法包括给予人有效量的具有下式的化合物:



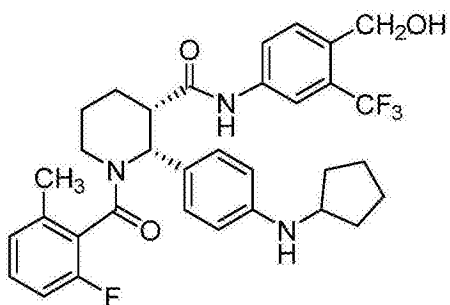
或其药学上可接受的盐。

[0031] 提供了一种减轻患有或易患C3肾小球病的人的肾小球炎症的方法,包括给予人有效量的具有下式的化合物:



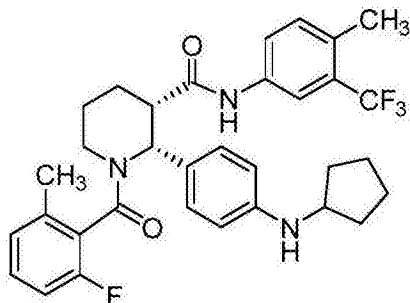
或其药学上可接受的盐。

[0032] 提供了一种减轻患有或易患C3肾小球病的人的肾小球炎症的方法,包括给予人有效量的具有下式的化合物:



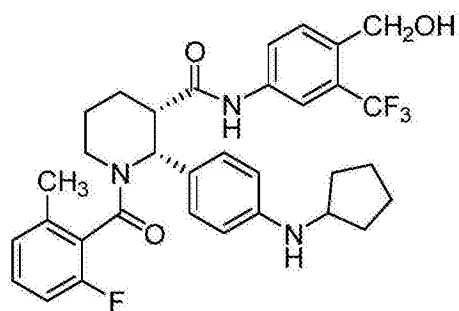
或其药学上可接受的盐。

[0033] 提供了一种减少患有C3肾小球病或易患C3肾小球病的人中C3沉积物和/或C5b-9沉积物的方法,包括给予人有效量的具有下式的化合物:



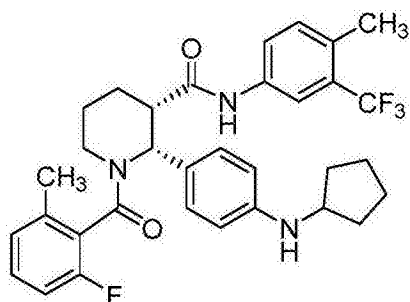
或其药学上可接受的盐。

[0034] 提供了一种减少患有C3肾小球病或易患C3肾小球病的人中C3沉积物和/或C5b-9沉积物的方法,包括给予人有效量的具有下式的化合物:



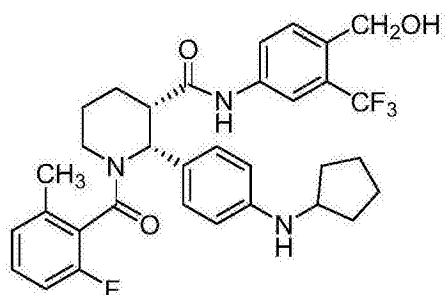
或其药学上可接受的盐。

[0035] 提供了一种清除患有或易患C3肾小球病的人的肾小球内毛细血管增生的方法,包括给予人有效量的具有下式的化合物:



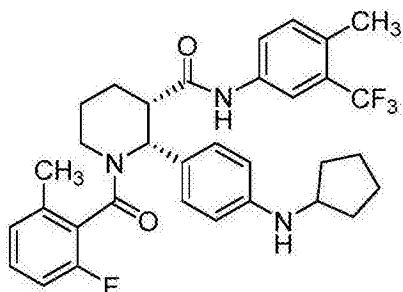
或其药学上可接受的盐。

[0036] 提供了一种清除患有或易患C3肾小球病的人的肾小球内毛细血管增生的方法,包括给予人有效量的具有下式的化合物:



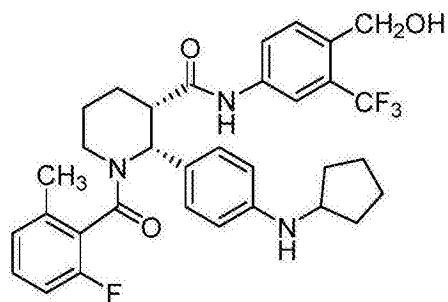
或其药学上可接受的盐。

[0037] 提供了一种减少患有或易患C3肾小球病的人的肾小球炎性巨噬细胞的方法,包括给予人有效量的具有下式的化合物:



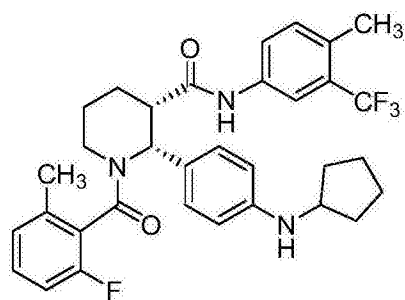
或其药学上可接受的盐。

[0038] 提供了一种减少患有或易患C3肾小球病的人的肾小球炎性巨噬细胞的方法,包括给予人有效量的具有下式的化合物:



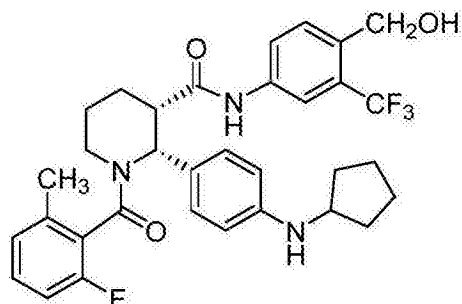
或其药学上可接受的盐。

[0039] 本发明提供一种降低患有或易患C3肾小球病的人的蛋白尿的方法,该方法包括给予人有效量的具有下式的化合物:



或其药学上可接受的盐。

[0040] 本发明提供一种降低患有或易患C3肾小球病的人的蛋白尿的方法,该方法包括给予人有效量的具有下式的化合物:



或其药学上可接受的盐。

[0041] 在一些实施方式中,人患有补体3肾小球肾炎。在一些实施方式中,人患有进行性补体3肾小球肾炎。在一些实施方式中,人患有肾移植后的复发性补体3肾小球肾炎。在一些实施方式中,人患有致密物沉积病。

[0042] 在一些实施方式中,补体3肾小球病对治疗无效。在一些实施方式中,补体3肾小球病对其他治疗无效。在一些实施方式中,人患有免疫抑制药物难治性疾病。在一些实施方式中,人患有以下一种或多种药物难治性疾病:利妥昔单抗、环磷酰胺、霉酚酸酯、他克莫司和类固醇。在一些实施方式中,人患有以下一种或多种药物难治性疾病:利妥昔单抗、环磷酰胺、霉酚酸酯、他克莫司和糖皮质激素。在一些实施方式中,人表现出与健康相关的生活质量变化有所改善。在一些实施方式中,所述健康相关的生活质量基于Short Form-36版本2 (SF-36v2) 或EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L) 评估。在一些实施方式中,所述健康相关的生活质量基于Short Form-36版本2 (SF-36v2) 评估。在一些实施方式中,所述健康相关的生活质量基于EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L) 评估。

[0043] 在一些实施方式中,每日两次给予所述化合物。在一些实施方式中,每日一次给予所述化合物。在一些实施方式中,隔天给予所述化合物。在一些实施方式中,每3天给予所述化合物。在一些实施方式中,每日3次给予所述化合物。在一些实施方式中,每日4次给予所述化合物。

[0044] 在一些实施方式中,人每天接受30毫克化合物。在一些实施方式中,人每天接受20毫克化合物。在一些实施方式中,人每天接受10毫克化合物。在一些实施方式中,人每天接受40毫克化合物。在一些实施方式中,人每天接受60毫克化合物。在一些实施方式中,人每天接受50毫克、70毫克、80毫克、90毫克、100毫克、150毫克或200毫克化合物。

[0045] 在一些实施方式中,人每天两次接受30毫克化合物。在一些实施方式中,人每天两次接受20毫克化合物。在一些实施方式中,人每天两次接受10毫克化合物。

[0046] 在一些实施方式中,口服给予所述化合物。

[0047] 在一些实施方式中,人具有补体因子H相关蛋白5 (CFHR5) 突变体。

[0048] 在一些实施方式中,人接受治疗12周。在一些实施方式中,人接受治疗26周。在一些实施方式中,人接受治疗52周。在一些实施方式中,人接受慢性治疗。在一些实施方式中,人接受持续治疗。

[0049] 在一些实施方式中,该方法还包括给予人治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂。在一些实施方式中,一种或多种额外的治疗剂在相同或不同的组合物中依次或同时给药。

[0050] 在一些实施方式中,一种或多种额外的治疗剂选自免疫抑制药物、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素II型-1受体阻滞剂 (ARBs) 和皮质类固醇。

[0051] 在一些实施方式中,一种或多种额外的治疗剂选自下组:环磷酰胺、霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil)、利妥昔单抗、依库珠单抗、他克莫司、贝利单抗、OMS721、ACH-4471、AMY-101、阿克舍胶 (Acthar Gel)、SAND-5、促肾上腺皮质激素、CDX-1135、雷米普利、培哚普利、赖诺普利、培哚普利精氨酸盐、卡托普利、螺普利、喹那普利、依那普利、咪达普利、福辛普利、佐氟普利、苯那普利、群多普利、维拉帕米、苯那普利、氨氯地平、群多普利、P-003、西拉普利、地拉普利、莫西普利、喹那普利、福辛普利、替莫普利、氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、奥美沙坦、缬沙坦、阿齐沙坦、替米沙坦、非马沙坦、EMA-401、阿齐沙坦酯钾、司巴森坦 (sparsentan)、坎地沙坦酯、奥美沙坦酯、TRV-027、氯沙坦钾、YH-22189、阿齐沙坦三甲基乙醇胺、艾力沙坦酯和依普罗沙坦。在一些实施方式中,一种或多种额外的治疗剂选自下组:环磷酰胺、霉酚酸酯、利妥昔单抗、依库珠单抗和他克莫司。

[0052] 在一些实施方式中,一种或多种额外的治疗剂选自下组:皮质类固醇、类固醇、免疫抑制剂、免疫球蛋白G激动剂、二肽基肽酶IV抑制剂、淋巴细胞功能抗原-3受体拮抗剂、白细胞介素-2配体、白细胞介素-1 β 配体抑制剂、IL-2受体 α 亚基抑制剂、HGF基因刺激剂、IL-6拮抗剂、IL-5拮抗剂、 α 1抗胰蛋白酶刺激剂、大麻素受体拮抗剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、AKT蛋白激酶抑制剂、CD20抑制剂、Ab1酪氨酸激酶抑制剂、JAK酪氨酸激酶抑制剂、TNF α 配体抑制剂、血红蛋白调节剂、TNF拮抗剂、蛋白酶体抑制剂、CD3调节剂、Hsp70家族抑制剂、免疫球蛋白激动剂、CD30拮抗剂、微管蛋白拮抗剂、鞘氨醇-1-磷酸受体-1激动剂、结缔组织生长因子配体抑制剂、半胱天冬酶抑制剂、促肾上腺皮质激素配体、Btk酪氨酸激酶抑制剂、补体 C1s亚组分抑制剂、促红细胞生成素受体激动剂、B淋巴细胞刺激物配体抑制剂、细胞周期蛋

白依赖性激酶-2抑制剂、P-选择素糖蛋白配体-1刺激剂、mTOR抑制剂、延长因子2抑制剂、细胞粘附分子抑制剂、因子XIII激动剂、钙调神经磷酸酶抑制剂、免疫球蛋白G1激动剂、肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、补体C1s亚组分抑制剂、胸苷激酶调节剂、细胞毒性T淋巴细胞蛋白-4调节剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张素II受体调节剂、TNF超家族受体12A拮抗剂、CD52拮抗剂、腺苷脱氨酶抑制剂、T细胞分化抗原CD6抑制剂、FGF-7配体、二氢乳清酸脱氢酶抑制剂、CCR5趋化因子拮抗剂、CCR2趋化因子拮抗剂、Syk酪氨酸激酶抑制剂、干扰素I型受体拮抗剂、干扰素 α 配体抑制剂、巨噬细胞迁移抑制因子抑制剂、整合素 α -V/ β -6拮抗剂、半胱氨酸蛋白酶刺激剂、p38MAP激酶抑制剂、TP53基因抑制剂、Shiga样毒素I抑制剂、岩藻糖基转移酶6刺激剂、白细胞介素22配体、CXCR1趋化因子拮抗剂、CXCR4趋化因子拮抗剂、IRS1基因抑制剂、蛋白激酶C刺激剂、蛋白激酶C α 抑制剂、CD74拮抗剂、免疫球蛋白 γ Fc受体IIB拮抗剂、T细胞抗原CD7抑制剂、CD95拮抗剂、N乙酰甘露糖胺激酶刺激剂、心肌营养素-1配体、白细胞弹性蛋白酶抑制剂、CD40配体受体拮抗剂、CD40配体调节剂、IL-17拮抗剂、TLR-2拮抗剂、补体因子D抑制剂、补体因子B抑制剂、补体C5抑制剂、MASP-2抑制剂、MASP-3抑制剂、C3抑制剂、聚乙二醇化APL-1、C1s抑制剂、C6抑制剂和T细胞受体拮抗剂。

[0053] 在一些实施方式中，一种或多种额外的治疗剂选自下组：奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、利妥昔单抗、欧克雷立珠单抗(ocrelizumab)、环磷酰胺、泼尼松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、新戊酸替可的松、强的松龙、甲基强的松龙、曲安奈德、曲安奈德醇、莫米松、安西奈德、布地奈德、地奈德、氟轻松、醋酸氟轻松、哈西奈德、倍他米松、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙、氢化可的松-17-戊酸酯、卤米松、二丙酸阿氯米松、倍氯米松、倍他米松戊酸酯、倍他米松二丙酸酯、泼尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他索-17-丙酸酯、氟可龙己酸酯、氟可龙新戊酸酯、氟泼尼定乙酸酯、氢化可的松-17-丁酸酯、氢化可的松-17-乙丙酸酯、氢化可的松-17-丁烯酸酯、环索奈德和泼尼卡酯、GB-0998、衣麦格抗体(immuglo)、倍格罗单抗(begelomab)、阿来塞普(alefacept)、阿地白介素、格瓦珠单抗(gevokizumab)、达利珠单抗、巴利昔单抗、伊诺莫单抗、倍普米诺基因质粒(beperminogene perplasmid)、司如库单抗(sirukumab)、托珠单抗、克拉扎单抗(clazakizumab)、美泊利单抗、芬戈莫德(fingolimod)、帕比司他、曲西立滨、尼洛替尼、伊马替尼、托法替尼、莫美替尼(momelotinib)、培西替尼(peficitinib)、伊他替尼(itacitinib)、英夫利昔单抗、PEG-bHb-CO、依那西普(etanercept)、伊克昔佐米、硼替佐米、莫罗单抗、奥立昔单抗(otelixizumab)、胍立莫司(gusperimus)、维本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、泼尼司莫(Ponesimod)、KRP-203、FG-3019、恩利卡生、促肾上腺皮质激素、依鲁替尼、辛吕泽(cinryze)、康蔡司他(conestat)、甲氧基聚乙二醇-依泊亭 β 、贝利木单抗、比利司莫(blisibimod)、阿塞西普、赛立西立(seliciclib)、内胡立珠单抗(neihulizumab)、依维莫司、西罗莫司、地尼白介素-白喉毒素融合蛋白(denileukin diftitox)、LMB-2、那他珠单抗、卡曲得考(catridecacog)、环孢素、他克莫司、瓦克孢菌素(voclosporin)、瓦克孢菌素、康纳单抗、麦考酚酯、咪唑立宾、CE-1145、TK-DLI、阿巴西普、贝拉西普、奥美沙坦酯、司巴森坦(sparsentan)、TXA-127、BIIB-023、阿仑单抗、喷司他丁、伊妥立珠单抗(itolizumab)、帕利夫明、来氟米特、PRO-140、塞尼克立瓦洛克(cenicriviroc)、氟司塔替尼(fostamatinib)、安尼鲁单抗(anifrolumab)、司伐立单抗(sifalimumab)、BAX-069、BG-00011、罗斯麻匹莫德(losmapimod)、QPI-1002、志贺单抗

(Shigam Ab)、TZ-101、F-652、雷帕瑞辛(reparixin)、拉达瑞辛(ladarixin)、PTX-9908、阿加尼尔森(aganirsen)、APH-703、索塔司塔瑞(sotrastaurin)、索塔司塔瑞、米拉珠单抗(milatuzumab)、SM-101、T-Guard、APG-101、DEX-M74、心肌营养素-1、替匹抑素(tiprelestat)、ASKP-1240、BMS-986004、HPH-116、KD-025、OPN-305、TOL-101、去纤苷酸(defibrotide)、泊马度胺、胸腺球蛋白、拉喹莫德、雷美司特西尔-L(remestemcel-L)、马类抗胸腺细胞免疫球蛋白、司特姆培西尔(Stempeucel)、LIV- γ 、奥克塔干(Octagam) 10%、t2c-001、99mTc-赛司他米比(sestamibi)、克莱依格(Clairyg)、普洛索巴(Prosorba)、泊马度胺、拉喹莫德、特普立珠单抗(teplizumab)、FCRx、索那替德(solnatide)、弗拉单抗(foralumab)、ATIR-101、BPX-501、ACP-01、ALLO-ASC-DFU、厄贝沙坦+丙帕锗、ApoCell、大麻二酚、RGI-2001、乳清酸(saratin)、抗CD3二价抗体-白喉毒素偶连物、OMS-721、依库珠单抗、覆盖素(coversin)、ACH-4471、ALN-CC5、AMY-101、IFX-1、IFX-2、IFX-3、LFG316、本利尼特(berinert)、CB 2782、ANX005、APL-2、APL-1、PEG-Cp40、ALXN1007、比卡西莫单抗(bikacimab)、NOX-D20、NOX-D19、OMS906、姆波蒂娜(mubodina)、ALXN1210、如康司特(ruconest)、TNT009、SOBI005、SHP623、辛吕泽(cinryze)、拉姆帕立珠单抗(lampalizumab)、雷吉尼单抗(regenemab)、RA101495、RA101295、自目拉(zimura)、NOX-100、LT-1951、和CD4+CD25+调节性T细胞。

[0054] 本发明某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。通常,溶剂化形式等价于未溶剂化形式,并且旨在被包括在本发明范围内。本发明某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明所考虑的用途是等同的,并且旨在落入本发明范围内。

[0055] 本发明某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和单独的异构体(例如,单独的对映异构体)都旨在被包括在本发明的范围内。本发明的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素放射性标记,例如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。无论是否具有放射性,本发明化合物的所有同位素变体都包括在本发明范围内。

[0056] 本文公开的化合物还意在包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)和化合物1的所有药学上可接受的化合物,所述化合物的一个或多个原子通过被具有不同原子质量或质量数的原子取代而被同位素标记。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,分别例如 ^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 和 ^{125}I 。这些放射性标记的化合物可用于帮助确定或测量化合物的有效性(例如,通过表征作用位点或作用方式),或对药理学上重要的作用位点的结合亲和力。某些同位素标记的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)和化合物1的化合物,例如掺入放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物的组织分布研究。放射性同位素氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)鉴于其易于掺入和现成的检测手段而特别适用于此目的。

[0057] 用较重的同位素如氚(即 ^3H)取代可以提供某些因代谢稳定性更高而导致的治疗优势。例如,体内半衰期可能增加或剂量要求可能降低。因此,在某些情况下,较重的同位素可能是优选的。

[0058] 用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代可用于正电子发射断层扫描

(PET) 研究,以检查底物受体占有率。同位素标记的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)和化合物1的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或与如下所述实施例中描述的那些类似方法制备,所述实施例使用适当的同位素标记试剂代替先前使用的未标记试剂。

[0059] 本文提供的方法、组合物、试剂盒和制品使用或包括化合物(例如,(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)和化合物1)或药学上可接受的盐、前药或其溶剂化物,其中与碳原子连接的1至n个氢原子可以被氘原子或D取代,其中n是分子中氢原子的数目。如本领域所知,氘原子是氢原子的非放射性同位素。这些化合物可增加对代谢的抗性,因此当给予哺乳动物时,可用于增加化合物或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物的半衰期。参见,例如,Foster,“药物代谢研究中的氘同位素效应(Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism)”,*Trends Pharmacol.Sci.*,5(12):524-527(1984)。这些化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过使用其中一个或多个氢原子已被氘取代的原料。

[0060] 本文提供的治疗方法通常包括给予患者有效量的本文提供的化合物。合适的患者包括患有或易患(即预防性治疗)C3肾小球肾炎的患者。

[0061] 通常,本文提供的治疗方法包括给予患者有效量的本文提供的化合物。在一个优选的实施方案中,本发明的化合物优选口服或局部给予患者(例如人)。在另一个实施方案中,将本发明的化合物全身(静脉内或皮下)给予患者(例如人)。有效量可以是足以调节C5a受体活性的量和/或足以减轻或缓解患者所呈现的症状的量。优选地,给予的量足以产生足够高的化合物(或其活性代谢物,如果该化合物是前药)的血浆浓度,以在体外可检测地抑制白细胞(例如嗜中性粒细胞)的趋化性。治疗方案可根据使用的化合物和待治疗的具体病症而变化;对于大多数病症的治疗,优选每日4次或更少的给药频率。通常,更优选每日2次的剂量方案,特别优选每天一次给药。然而,应理解,任何特定患者的具体剂量水平和治疗方案将取决于多种不同因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合(即给予患者的其他药物)和接受治疗的特定疾病的严重程度、以及处方医师的判断。通常,优选使用足以提供有效治疗的最小剂量。通常可以使用适合于治疗或预防的病症的医学或兽医标准,来监测患者的治疗效果。

[0062] 每天每千克体重约0.1mg至约140mg的剂量水平可用于治疗或预防涉及致病性C5a活性的病症(每人每天约0.5mg至约7g)。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量,将根据所治疗的宿主和特定的给药方式而变化。剂量单元形式通常含有约1mg至约500mg活性成分。对于口服、透皮、皮内或皮下给药的化合物,优选给予足够量的化合物以达到5ng(纳克)/mL-10 μ g(微克)/mL血清的血清浓度,更优选给予足够的化合物以达到血清浓度为20ng-1 μ g/ml血清,最优选给予足够的化合物以达到血清浓度为50ng/ml-200ng/ml血清。对于直接注射到滑膜中(用于治疗关节炎),应给予足够的化合物以达到约1微摩尔的局部浓度。

[0063] 剂量频率也可根据所用化合物和所治疗的特定疾病而变化。然而,对于大多数病症的治疗,优选每日4次,每日3次或更少的剂量方案,特别优选每日一次或每日2次的剂量方案。然而,应理解,任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种不同因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、给药速度、药物组合(即给予患者的其他药物)、接受治疗的特定疾病的严重程度、以及其他因素,包括处方医生的判断。

药物组合物

[0064] 本文提供的化合物可以以通常含有药物载体或稀释剂的组合物方式给药。

[0065] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含特定量的特定成分的产品,以及由特定量的特定成分的组合直接或间接得到的任何产品。

[0066] 在一些实施方式中,药物组合物还包含一种或多种额外的治疗剂。

[0067] 用于施用本发明化合物的药物组合物可以方便地以单元剂量形式存在,并且可以通过药剂学和药物传递领域众所周知的任何方法来制备。所有的方法都包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,药物组合物的制备可通过使活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后,如果需要,将产品成形为期望的制剂。在药物组合物内,活性目标化合物的含量是足够的,以便对疾病的进展或病症产生所需的效果。

[0068] 含有活性成分的药物组合物可以是适合于口服使用的形式,例如片剂、糖锭剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂和自乳化剂(如美国专利申请2002-0012680中所述)、硬胶囊或软胶囊、糖浆剂、酏剂、溶液、口腔贴剂、口腔凝胶剂、口香糖、咀嚼片、泡腾粉和泡腾片。用于口服使用的组合物可根据本领域已知用于制造药物组合物的任何方法来制备,并且此类组合物可含有一种或多种选自下组的药剂:甜味剂、调味剂、着色剂、抗氧化剂和防腐剂,以提供药学上美观和可口的制剂。片剂含有活性成分以及与其混合的适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,如纤维素、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、碳酸钠、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;结合剂例如PVP、纤维素、PEG、淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的,或者它们可以通过已知技术以肠溶或其他方式包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并由此在较长时期内提供持续作用。例如,可以使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以通过美国专利号为4,256,108、4,166,452和4,265,874中描述的技术进行包衣,从而形成用于控释的渗透治疗片剂。

[0069] 口服使用的制剂也可以作为硬明胶胶囊存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土),各种平均尺寸的聚乙二醇(PEG)(例如PEG400、PEG4000)和某些表面活性剂(如克列莫佛(cremophor)或索路吐(solutol))混合,或者作为软明胶胶囊存在,其中活性成分与水或油介质,例如花生油,液体石蜡或橄榄油混合。另外,乳剂可以用非水混溶性成分如油制备,并用表面活性剂如单-或二-甘油酯,PEG酯等等进行稳定。

[0070] 水性悬浮液含有活性物质以及与其混合的适于制备水性悬浮液的赋形剂。这样的赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶;分散剂或湿润剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七乙烯氧基十六醇,或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯形成的缩合产物,如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯形成的缩合产物,例如聚乙烯山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液也可含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂,和一种或多种甜味剂,如蔗糖或糖精。

[0071] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮在植物油,例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或在矿物油如液体石蜡来配制。油性悬浮液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂,如上面列出的那些,和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂,例如抗坏血酸来保存。

[0072] 适合通过加入水制备的水性悬浮液的分散粉末和颗粒,提供了活性成分以及与其混合的分散剂或润湿剂,悬浮剂和一种或多种防腐剂。合适的分散或润湿剂和悬浮剂由上文已提及的举例说明。额外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂,也是可以存在的。

[0073] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯树胶或黄蓍树胶,天然存在的磷脂,例如大豆,卵磷脂,和由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯,例如一油酸山梨糖醇酐酯,所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。乳剂也可含有甜味剂和调味剂。

[0074] 糖浆剂和酏剂可以用甜味剂配制,例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖。这样的制剂还可以含有缓和剂、防腐剂和调味剂和着色剂。口服溶液可与例如环糊精、PEG和表面活性剂进行组合来制备。

[0075] 药物组合物可以是无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。这种悬浮液可以根据已知技术使用那些适宜的如上所述的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒介物和溶剂,可以是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,任何温和的固定油都可以使用,包括合成的单-或双酞酯。此外,脂肪酸如油酸也可用于注射剂的制备。

[0076] 本发明的化合物也可以栓剂形式用于直肠给药。这些组合物可以通过将药物与合适的无刺激性的赋形剂混合进行制备,该赋形剂在常温下是固体,但在直肠温度下是液体,因此将在直肠中融化以释放药物。这样的材料包括可可脂和聚乙二醇。此外,该化合物可以以溶液或软膏方式通过眼递送给药。更进一步地,可通过离子电渗贴剂等来实现本发明化合物的经皮递送。对于局部使用,使用含有本发明的化合物的霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液或悬浮液等。如本文所使用的,局部应用还意在包括使用漱口剂和含漱剂。

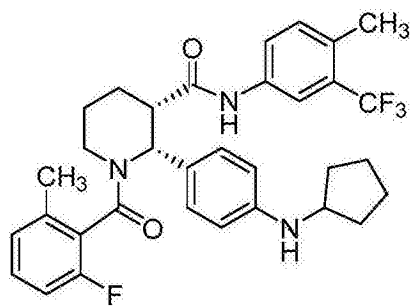
[0077] 本发明的化合物还可以连接至载体,所述载体是作为靶向药物载体的合适聚合物。这类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基-甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基-天冬酰胺-苯酚或棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可连接到载体,所述载体是一类可生物降解的聚合物,在实现药物的控制释放中是有用的,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚正酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。聚合物和半渗透聚合物基质可以加工成成型制品,如瓣膜、支架、导管、假体等。在本文的一个实施方案中,本文化合物偶联于聚合物或半透性聚合物基质,所述聚合物或半渗透性聚合物基质可形成为支架或支架-移植物装置。

试剂盒和包装

[0078] 术语“试剂盒”和“药物试剂盒”是指商品试剂盒或包装,其在一个或多个合适的容器中包含一种或多种药物组合物及其使用说明。在一个实施方案中,提供了试剂盒,所述试

剂盒包含化学式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)化合物或化合物1或其药学上可接受的盐及其施用说明书。在一个实施方案中,提供了试剂盒,所述试剂盒包含化学式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)化合物或化合物1或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)额外的治疗剂及其施用说明书。

[0079] 在一个实施方案中,将本发明的化合物配制成包装在单一包装中的给药单元。单一包装包括但不限于:瓶子、儿童防护瓶、安瓿和管子。在一个实施方案中,将本发明的化合物和任选的额外的治疗剂配制成给药单位,并且将每个单一给药单元分别包装在单个包装中。这种单独包装的单元可以含有任何形式的药物组合物,包括但不限于:液体形式、固体形式、粉末形式、颗粒形式、泡腾粉末或片剂、硬胶囊或软胶囊、乳剂、混悬剂、糖浆剂、栓剂、片剂、锭剂、菱形锭剂、溶液剂、口腔贴剂、薄膜剂、口腔凝胶、咀嚼片、口香糖和一次性注射器。这种独立包装的单元可以组合在由一种或多种纸、卡纸板、纸板、金属箔和塑料箔制成的包装中,例如泡罩包装。一个或多个施用单元可以每天施用一次或数次。一个或多个施用单元可以一天服用三次。一个或多个施用单元可以每天施用两次。一个或多个施用单元可以在第一天施用,并且一个或多个施用单元可以在随后的日子施用。



[0080] 化合物1具有下式:

实施例

实施例1:进行性补体3肾小球肾炎患者中化合物1的研究

[0081] 根据英国的特殊需求计划(其类似于美国的同情使用方案),C3肾小球肾炎患者接受口服补体抑制剂化合物1的治疗,遵循以下详述的方案。尽管进行了肾移植并且使用广泛的免疫抑制药物利妥昔单抗、环磷酰胺、霉酚酸酯、他克莫司和类固醇治疗,患者仍患有难治性疾病。在治疗期间,在给药前、在2个月和7个月时,进行肾同种异体移植活体活检。

结果:

[0082] 响应于化合物1的治疗,患者的病情得到改善。在患者中用化合物1治疗所观察到的改善基于治疗中肾活检组织学发现,其显示与治疗前活检相比,肾小球内毛细血管增生的清除和肾小球炎性巨噬细胞的显著减少。经化合物1治疗,蛋白尿下降约80%。

[0083] 用化合物1治疗前14个月的估算的肾小球滤过率(eGFR)为

83mL/min/1.73m²,当开始用化合物1治疗时,估算的肾小球滤过率(eGFR)降至46mL/min/1.73m²。经化合物1治疗,减弱或停止了eGFR的下降。

[0084] 治疗1个月后,eGFR下降已经减弱(图1显示在用化合物1处理之前和之后的eGFR)。重复活检显示肾小球内毛细血管细胞过多的消退和肾小球巨噬细胞的减少。化合物1稳定了eGFR并减少肾小球炎症。

[0085] 表1.不同时间点的毛细血管内细胞过多、免疫荧光显微观察和CD68阳性细胞/肾

小球。

	毛细血管内细胞过多/总数	免疫荧光显微观察	CD68阳性细胞/肾小球
处理前	3/11	C3, 2+; IgM, 痕量	11
2个月	0/36	C3, 2+; IgM, 阴性	2-3
7个月	0/14	C3, 2+; IgM, 阴性	1-2

[0086] 图2表示用化合物1治疗后的组织病理学改善。

(A) 化合物1治疗前的血红素和曙红 (H&E) 染色显示出纤维蛋白样坏死和多种炎症细胞。

(C) 化合物1治疗后的过碘酸-希夫 (PAS) 染色显示内毛细血管细胞过多的减少和肾小球炎症的减少。

(B) 化合物1治疗前的CD68染色。

(D) 化合物1治疗后的CD68染色显示,肾小球巨噬细胞减少。

研究方案:

目标

[0087] 该研究的目的是评估化合物1在进行性补体3 (C3) 肾小球肾炎患者中的功效、安全性和耐受性。

目标

[0088] 该研究的主要安全目标是评估化合物1的安全性和耐受性。

[0089] 主要功效目标是基于eGFR (MDRD, 估算的肾小球滤过率) 和蛋白尿的基线变化, 评估化合物1的功效。

[0090] 本研究的次要目标包括评估:

1. 血浆和尿液中药效学标志物基线的变化, 例如MCP-1, C3a, C5a, 备解素和sC5b-9;
2. 基于肾活检的肾小球病理学基线变化;
3. C3肾小球肾炎中化合物1的血浆浓度的评估。

方法

[0091] 这是一项临床研究, 用于测试化合物1在肾移植中复发性C3GN患者中的安全性、耐受性和功效。

[0092] 在开始给药之前, 患者将有证实复发性C3GN的活检, 并且基于纳入和排除标准被认为是合格的。筛查程序将包括记录人口统计学、病史、药物史、体格检查和生命体征、血清化学、血液学、尿液分析 (包括UPCR测量)、病毒筛查 (如果否, 则在前12周内进行) 以及基于血清肌酐的估算肾小球滤过率 (eGFR) 评估。基线eGFR对于研究资格需要至少25mL/min/1.73m²。

[0093] 在第1天, 患者将开始化合物1治疗。最初的84天, 患者每天两次口服30mg化合物1。患者将在第1、8、15、29、57和85天访问研究中心。化合物1的剂量将在早上, 最好在早餐后一小时内和在晚上, 最好在晚餐后1小时内服用。如果患者的临床状况稳定或改善, 并且没有阻止进一步治疗的不良事件, 则可以对患者进行另外84天的治疗周期治疗。根据该方案, 可

以重复84天的循环,总共最多4个循环。对于第一个循环后的84天循环,患者将每4周访问一次研究中心。在患者停止化合物1治疗后将有4周的随访期。

[0094] 在第1天和第1天后的研究访问中,收集血液和尿液样品用于安全性、功效和药代动力学测量。整个研究将进行体格检查和生命体征评估。每次研究访问都将进行伴随药物治疗和不良事件评估。如果可能的话,在适当的随访期后进行肾活检以评估肾组织学的变化。

[0095] 在研究期间(积极治疗期或随访期)不能添加新的C3GN治疗,除非受试者的病情恶化到研究者认为基于受试者最佳利益的程度,需要进行该新的C3GN治疗。

[0096] 用化合物1治疗的持续时间:84天,且84天周期最多3次重复,总时间最多长达336天。

[0097] 用研究药物治疗结束后的随访时间:4周。

[0098] 研究结束时,研究人员将评估患者的病情,并根据需要提供适当的护理医疗标准。

[0099] 入选的主要标准

1. 在筛选前8周内基于肾活检的经活检证实患有C3GN;
2. $eGFR \geq 25 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (通过MDRD方程);
3. 如果有生育潜力的伴侣,必须在整个研究期间并在给药完成后至少3个月使用足够的避孕措施;足够的避孕被定义为导致每年失败率低于1% (联合雌激素和孕激素[口服,阴道内或透皮],或仅含孕激素的激素避孕药(口服,注射或植入),子宫内装置,子宫内激素释放系统,双侧输卵管阻塞,输精管结扎的伴侣或性禁欲);
4. 愿意并能够提供书面知情同意并遵守研究方案的要求;和
5. 根据病史,体格检查和临床实验室评估判断研究者是否健康。可允许超出正常限度的临床实验室值(除了在排除标准中指定的限值)和/或由研究者判断为不具有临床显著意义的其他异常临床发现。

[0100] 排除的主要标准

1. 蛋白尿 >8 克/天(或 >8 克/克肌酐);
2. 给药前26周内使用依库珠单抗;
3. 筛查前5年内任何形式的癌症的历史或存在,除了切除的基底细胞或皮肤鳞状细胞癌,或原位癌(如原位的宫颈或乳腺癌)被完全切除或根除,没有局部复发或转移的证据;
4. 阳性HBV,HCV或HIV病毒筛查试验;
5. 在第1天开始化合物1治疗前,尚未清除的任何需要抗生素治疗的感染;
6. 白细胞计数小于 $4000/\mu\text{L}$,或中性粒细胞计数小于 $2000/\mu\text{L}$,或淋巴细胞计数小于 $1000/\mu\text{L}$;
7. 筛选时血红蛋白低于 9g/dL (或 5.56mmol/L);
8. 肝病的证据:AST,ALT,碱性磷酸酶或胆红素 $>3\text{x}$ 正常上限;
9. 在筛选前30天内或在服用最后一剂后5个半衰期内,参与过任何研究产品的临床研究;和
10. 研究者认为可能使受试者处于不可接受的参与研究风险的任何医学病症或疾病的历史或存在。

治疗和观察的持续时间

[0101] 患者将在第1天前不超过21天的时间内进行筛查。化合物1治疗期至少为84天,最长为336天,患者在给药停止后随访4周(28天)。

[0102] 在可能的情况下,任何被认为与研究药物相关并且在出院时正在进行的不良事件将被跟进以解决或直到确定未解决的事件是稳定的。研究结束时,研究人员将评估患者的病情,并根据需要提供适当的护理医疗标准。

安全性评估

[0103] 安全性评估包括不良事件、体格检查异常、生命体征和临床实验室检查(包括血液化学,血液学和尿液分析)。

功效评估

[0104] 功效评估包括:

1. 第一天早上尿液PCR;
2. 基于血清肌酐的肾病饮食改良 (MDRD) 方程式计算出的eGFR;
3. 血浆和尿液药效学标志物,例如MCP-1、C3a、C5a、备解素和sC5b-9;
4. 随访肾活检样品中的肾小球炎症(例如新月体、炎性细胞浸润、毛细血管内增殖)和C3沉积;

药代动力学评估

[0105] 在第8、15、29、57和85天测定来自EDTA管中收集的2mL血液样品的血浆中化合物1和可能的代谢物的浓度。在为测量化合物1的样品收集之前,记录化合物1的最后一剂的日期和时间。将样品在-70℃或更低温度下冷冻并于干冰上运输用于测定。

[0106] 在任何后续的84天周期中,血浆样本将每4周继续收集一次。

药效学标记

[0107] 在第1天(给药前)和第8、15、29、57和85天收集血浆样品用于药效学标志物测量,包括例如补体片段和炎性细胞因子和趋化因子水平。尿液样品也将在第1天(给药前)和第8、15、29、57和85天收集用于生物标志物评估,包括例如MCP-1、补体片段和炎性趋化因子和细胞因子水平。

[0108] 在任何随后的84天周期中,将每4周继续收集血浆和尿液样本。

肾组织学

[0109] 通过高碘酸-席夫(PAS)染色,C3、C5b-9和其他可能的标志物的免疫荧光染色,分析肾活检。也可以进行电子显微镜检查。

统计方法

人口统计学和基线特征

[0110] 将在研究进入时,列出所有患者基线特征和人口统计学数据(年龄、性别、种族、种族、体重、身高、体重指数、吸烟状况、病毒检测结果、C3GN疾病持续时间(从首次基于肾活检时的诊断)、肾移植史,eGFR、蛋白尿(PCR)、尿MCP-1:肌酐比、体格检查异常、病史、既往(筛查后6个月内)和伴随药物治疗(包括C3GN的其他治疗)。

安全性分析

[0111] 主要安全终点是患者不良事件的发生率。

[0112] 其他安全终点包括:

1. 来自所有安全实验室参数中基线变化;

2. 来自生命体征中基线变化。

[0113] 列出所有临床安全性和耐受性数据。按系统组织类别、相关性和最大严重程度列出治疗紧急不良事件。列出导致撤回的严重不良事件和不良事件。通过研究访问,列出生命体征和来自生命体征中基线的变化。通过研究访问,列出实验室数据(实际值和基线变化)。标记异常的实验室值。

功效分析

[0114] 主要疗效终点为eGFR和第一天早上尿液PCR在治疗期间来自基线的变化。

[0115] 其他疗效终点包括:

1. 来自血浆和尿生物标志物,例如MCP-1、C3a、C5a、备解素和sC5b-9中基线的百分比变化;

2. 肾小球炎症(新月体、炎性细胞浸润和毛细血管内增生),C3沉积物和C5b-9沉积物中从基线到随访活检的变化。

[0116] 还将评估在4周随访期间功效参数的变化和百分比变化,以确定治疗后效果。

药代动力学分析

[0117] 将在第8、15、29、57和85天收集血浆样品,以确定化合物1(和代谢物)的血浆浓度。通过研究访问,列出化合物1的血浆浓度并作图。

实施例2. 用于评估化合物1在C3肾小球病患者中的安全性和有效性的随机、双盲的,设安慰剂对照的2期研究

计划的研究方案

目标

[0118] 本研究的目的是评估化合物1治疗对补体3肾小球病(C3G)患者肾脏疾病活力的影响。旨在用化合物1治疗,减缓或改善这些患者中的肾病。

目标

[0119] 主要目的是基于来自治疗前和治疗期间采集的肾活检的C3G病理学中组织学变化,评估化合物1与安慰剂相比的疗效。

[0120] 本研究的次要目标包括评估:

1. 基于不良事件的发生率,临床实验室测量值的变化和生命体征,化合物1与安慰剂相比的安全性;

2. 与安慰剂相比,化合物1的肾病实验室参数的变化,包括估算肾小球滤过率(eGFR),蛋白尿和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的尿排泄;

3. 与安慰剂相比,基于化合物1的Short Form-36第2版(SF-36v2)和EuroQOL-5D-5L(EQ-5D-5L)的健康相关生活质量的变化;

4. 评估化合物1在C3肾小球病患者中的药代动力学特征。

[0121] 另外,可以在治疗期过程中,在血浆/血清或尿液中评估替代补体通路参与的标志物,例如C3、C3d、C3c、C3adesArg、C5、C5a、C5b-9、C5adesArg和其他炎症标志物中基线变化。

方法

[0122] 这是一项用于测试化合物1在C3G患者(包括C3GN和DDD)中的功效、安全性和耐受性的2期研究。符合条件的患者将根据以下两个因素进行分层:

1. C3GN或DDD,和

2. 在随机分组之前接受过肾移植手术。

[0123] 将患者按1:1随机分组,每日两次接受30mg化合物1或以双盲,安慰剂对照方式给予匹配的安慰剂26周。在为期26周的双盲期后,将进行为期26周的治疗,期间所有患者均接受化合物1治疗。

[0124] 基于活检证实的C3肾小球病(即C3的染色程度比IgG、IgM、IgA和C1q的任何组合高 ≥ 2 级)和基于白细胞浸润和/或毛细血管内增生的炎症证据筛选参与的患者。

[0125] 筛选期最长为28天。筛查程序包括书面知情同意书、人口统计学、病史、用药史、体格检查和生命体征、12导联心电图、育龄妇女血清妊娠试验、血清化学(包括血清肌酐)、血液学、尿液分析、尿蛋白:肌酐比(PCR)、病毒和结核病筛查。如果患者在过去12周内没有进行肾活检,则需要在给药前进行肾活检。在开始研究药物治疗之前,将收集血液样本用于以下测量,以便为所有患者创建基线概况:

1. C3, C3d, C3c, C3adesArg和C4;
2. C3肾病因子;
3. C5, C5a, C5b-9, C5adesArg;
4. 血清补体因子H和B因子;
5. 血清副蛋白检测;
6. 补体因子H相关蛋白5 (CFHR5) 突变。

[0126] 符合纳入标准的患者,将在第1天开始研究药物治疗。患者将每天两次口服化合物1 (30mg) 或匹配的安慰剂。治疗期为52周 (364天)。研究药物将在早晨优选与食物一起服用,并且在晚上优选与食物一起服用(在早晨剂量后约12小时服用)。在前26周内接受安慰剂的患者将在盲法交叉中接受化合物1。在364天的治疗期后,所有患者将被跟踪8周 (56天) 而没有研究药物治疗。

[0127] 在第1天后的研究访问时,收集血液和尿液样品用于安全性、有效性,以及药代动力学和生物标志物测量。在52周的治疗期和8周的随访期结束时,将定期对有生育能力的女性进行血清妊娠试验。整个研究将进行体格检查和生命体征评估。使用EQ-5D-5L和SF-36v2调查的健康相关生活质量,将在研究过程中定期评估。研究药物将被分发,药物责任将被完成。每次研究访问都将进行伴随药物治疗和不良事件评估。随访肾活检将在以下时间点进行:

1. 经过26周的安慰剂对照治疗期后;
2. 如果患者在研究早期退出,以及
3. 经过52周的治疗期。

[0128] 如果患者在给药开始时进行其他免疫抑制治疗,则在研究期间可能不会增加伴随免疫抑制治疗的剂量。如果患者的病情合理,可以在研究期间减少或停止使用这些其他药物的治疗。在研究期间(积极治疗期或随访期)可不添加新的治疗方法,除非患者的病情恶化至研究者认为,基于患者的最佳利益,该恶化程度需要新的治疗方法。这将被视为治疗失败。

[0129] 基于血清肌酐增加至少50% (2周后重复测量证实), 否则无法解释(如脱水、新药), 或蛋白尿相对于基线增加 $> 3\text{g/g}$ 肌酐或在52周治疗期间达到 $> 8\text{g/g}$ (2周后通过重复测量确认) 的水平肾功能恶化的患者,将退出研究的治疗阶段并由医生自行决定治疗。他们

将留在研究中进行随访和结果记录。这些将被视为治疗失败。

[0130] 对于批准青少年(12至17岁)入组的研究中心,化合物1或安慰剂给药剂量将最初基于筛选时的体重给出,剂量将根据化合物1血浆水平进行调整,如下表所示。

[0131] 仅在12至17岁的患者中,在第1天给予第一次化合物1剂量后,将在给药前和0.5、1、2、3、4和6小时采集血样,并将血浆样品送至用于快速测量这些患者中化合物1及其代谢产物的中央实验室。剂量调整将根据AUC₀₋₆进行,如下表所示。这些AUC₀₋₆阈值将基于来自AAV中2期研究CL002_168的成人患者的平均化合物1血浆暴露(525ng • hr/mL)和高于或低于平均值的一个标准偏差(174ng • hr/mL)。

体重	初始化合物1 /安慰剂剂量	化合物1在第1天的血浆 AUC ₀₋₆ (ng • hr / mL)	化合物1剂量调整
< 40 kg (88 lb)	每日两次 10 mg	≥ 351	无
		< 351	增加剂量至每日两次 20mg
40-55 kg (88-121 lb)	每日两次 20 mg	351 至 699	无
		< 351	增加剂量至每日两次 30mg
		> 699	减少剂量至每日两次 10mg
>55 kg (121 lb)	每日两次 30 mg	≤ 699	无
		> 699	减少剂量至每日两次 20mg

[0132] 患者将在筛选期间和第1天(基线)和第1、2、4、8、12、16、20、26、32、38、44、52和60周访问研究中心。

[0133] 用化合物1或安慰剂进行双盲治疗的持续时间:26周。

[0134] 在双盲治疗期后用化合物1治疗的持续时间:26周。

[0135] 研究药物治疗结束后的随访时间:8周。

[0136] 当所有第60周访问程序完成后,患者将从研究中退出。在临床试验结束时(第60周),研究者将评估患者的病情,并根据需要向所有患者提供适当的护理标准。

患者人数

[0137] 大约44名患有C3肾小球病的男性或女性患者参加本研究。在第26周访问之前退出的患者可以被替换。

[0138] 入选的主要标准

1. 经活检证实的C3肾小球病,DDD或C3GN,具有比IgG、IgM、IgA和C1q的任何组合高2级的C3染色程度,并且基于在筛选前或筛查期间的12周内进行的肾活检中观察到的白细胞浸润或毛细血管增生,有炎症迹象;肾移植患者有资格参加本研究;

2. 血浆C5b-9高于中心实验室参考范围的上限;

3. 男性或女性患者,年龄至少18岁;经批准,青少年(12-17岁)可以报名;如果在研究期间以及在研究完成后至少三个月内使用足够的避孕措施,则具有生育潜力的女性患者可以参加;如果在随机化前至少6个月进行了输精管切除术,在研究期间以及在研究完成后至少三个月内使用足够的避孕措施,则具有生育潜力的伴侣的男性患者可以参加该研究;足够的避孕被定义为导致每年失败率低于1%(雌激素和孕激素[口服,阴道内或透皮],或仅孕激素的激素避孕(口服,注射或植入),子宫内装置,子宫内激素释放系统,双侧输卵管阻塞,输精管结扎伴侣或性禁欲);

4. 愿意并能够提供书面知情同意并遵守研究方案的要求;书面知情同意书应根据12至17岁患者的区域法律或法规应从法定监护人处获得;和

5. 根据病史,体格检查和临床实验室评估判断研究者是否适合该研究。具有超出正常限度的临床实验室值(除了在排除标准中指定的那些限值)和/或由研究者判断为不具有临床显著意义的其他异常临床发现的患者,可以进入该研究。

[0139] 排除的主要标准

1. 怀孕或哺乳;

2. 蛋白尿>8克/天(或>8克/克肌酐);

3. 肾组织学中超过50%的间质纤维化;

4. 在给药前26周内使用依库珠单抗;

5. 继发性C3疾病,例如感染相关疾病,或与其他全身或自身免疫疾病相关;

6. 目前正在进行透析或可能需要在7天内进行透析;

7. 筛查前5年内任何形式的癌症的历史或存在,除了切除的基底细胞或皮肤鳞状细胞癌,或原位癌(如原位宫颈或乳腺癌被完全切除或根除,没有局部复发或转移的证据;

8. 阳性HBV,HCV或HIV病毒筛查试验;

9. 基于干扰素 γ 释放试验(IGRA),结核菌素纯化蛋白衍生物(PPD)皮肤试验,或筛查时或筛查前6周内进行胸片检查的结核病证据;

10. 在开始给药前,WBC计数小于3500/uL,或中性粒细胞计数小于1500/uL,或淋巴细胞计数小于800/uL;

11. 肝病的证据;在开始给药前,AST、ALT、碱性磷酸酶或胆红素>3倍正常的上限;

12. 已知对化合物1或非活性成分的超敏反应;

13. 在筛选前30天内或在服用最后一剂后5个半衰期内,参与过任何研究产品的临床研究;和

14. 研究者认为可能使患者处于不可接受的参与研究风险的任何医学病症或疾病的历史或存在。

治疗和观察的持续时间

[0140] 在第1天之前不超过28天的时间内筛选患者。治疗期为52周(364天),并且在给药期后所有患者将被跟踪8周(56天)。

[0141] 在可能的情况下,任何被认为与研究药物相关并且在出院时正在进行的不良事件,将被跟进以解决或直到确定未解决的事件是稳定的。在临床试验结束时,研究者将评估患者的病情,并根据需要向所有患者提供适当的护理标准。

安全评估

[0142] 安全性评估包括不良事件、体格检查异常、生命体征和临床实验室检查(包括血液化学、血液学和尿液分析)。

功效评估

[0143] 功效评估包括:

1. 肾组织学确定疾病状况和慢性的C3G组织学指标 (CHI) ;
2. 通过来自血清肌酐的肾脏疾病饮食改变 (MDRD) 方程计算的eGFR;
3. 第一天早上尿液PCR;
4. 第一天早上尿MCP-1:肌酐比率;
5. EQ-5D-5L和SF-36v2。

药代动力学评估

[0144] 根据时间和事件表,在血浆中测定化合物1和代谢物的浓度。

药效学标记

[0145] 根据药效学标记物测量的时间和事件表收集血浆/血清样品,包括例如补体片段和炎性细胞因子和趋化因子水平。还将根据用于生物标记物评估的时间和事件表收集尿液样品,包括例如补体片段、sCD163和炎性趋化因子和细胞因子水平。

肾组织学

[0146] 对于资格评估,将通过C3和免疫球蛋白的免疫荧光染色评估肾活检样品。患者必须患有活检证实的C3肾小球病,DDD或C3GN,具有比IgG、IgM、IgA和C1q的任何组合都高 ≥ 2 级的C3染色程度,以及具有基于在筛选前12周内或筛选期间进行的肾活检中观察到的白细胞浸润或毛细血管内增生的炎症证据。

[0147] 基于苏木精-伊红 (H&E) 染色、高碘酸-希夫 (PAS) 染色、三色和琼脂甲胺银染色,来分析所有肾活检。这些肾活检将由中央阅读器评估,不论是来自载玻片还是高分辨率电子图像,都盲法进行治疗分配。

[0148] 中央阅读器将确定疾病状况和慢性的程度。

统计方法

人口统计学和基线特征

[0149] 研究中心在研究进入时列出所有患者基线特征和人口统计学数据(年龄、性别、种族、民族、体重、身高、体重指数、病毒检测结果、C3肾小球病变持续时间(从基于肾活检的首次诊断时起算)、eGFR、蛋白尿 (PCR)、补体标记水平、尿液MCP-1:肌酐比率、体格检查异常、病史、既往(筛查的6个月内)和伴随药物治疗(包括C3肾小球病的其他治疗),并且对患者数量也将进行总结。

功效分析

[0150] 主要疗效终点是疾病活动的C3G组织学指数 (CHI) 中到第26周时相对于基线的变化百分比。化合物1和安慰剂组通过ANCOVA进行比较,其中治疗组和随机化层 (C3GN或DDD,和肾移植与否) 作为因子,而基线作为协变量。对化合物1和安慰剂对照组之间的差异,进行

点估计值和相应的95%置信区间的估算。

[0151] 由于安慰剂组在研究的第二个26周期接受化合物1,因此安慰剂对照组中CHI从第26周到第52周的变化将与该组中从基线到第26周的变化进行比较。该分析将通过配对t检验完成。对第二个26周(化合物1治疗)和前26周(安慰剂治疗)之间的差异,将进行点估计值和相应的95%置信区间的估算。

[0152] CHI中从基线到第52周的变化,也将使用与主要疗效终点所述相似的方法与安慰剂对照组中第26周的基线变化进行比较。

其他疗效终点包括:

1. 在安慰剂对照的26周治疗期间,慢性疾病CHI相对于基线的百分比变化;
2. 在安慰剂对照的26周治疗期间,eGFR相对于基线的变化和百分比变化;
3. 在安慰剂对照的26周治疗期间,尿液PCR相对于基线的百分比变化;
4. 在安慰剂对照的26周治疗期间,尿MCP-1:肌酐比率相对于基线的百分比变化;
5. 在安慰剂对照的26周治疗期间,EQ-5D-5L和SF-36v2(结构域和组分评分)相对于基线的变化。

[0153] 对于重复测量(MMRM)使用混合效应模型分析连续变量,包括eGFR、尿液PCR、尿MCP-1:肌酐比率、EQ-5D-5L和SF-36v2,其中,将为治疗组、访问、访问交互作用和随机化层(C3GN或DDD,和肾移植与否)作为因子,而将基线作为协变量。患者将被视为基于访问的重复测量单位。使用来自模型的简单对比,对化合物1组和对照组在26周之间的差异,进行点估计值和相应95%置信区间的估算。与主要终点相似,第二个26周将与安慰剂组的前26周进行比较。

[0154] 还将评估在8周随访期间功效参数的变化和百分比变化,以确定治疗后效果。

[0155] 将报告替代补体通路激活的标志物相对于基线的变化。

[0156] 计算每个疗效终点的汇总统计数据。对于连续变量,将计算数字、平均值、中位数、范围、标准偏差、标准误差和95%置信区间。将计算尿PCR和MCP-1:肌酐,和其他非正态分布的测量值的几何平均值。

安全性分析

[0157] 安全终点包括:

1. 治疗出现的严重不良事件,不良事件和因不良事件撤回的患者发生率;
2. 所有安全实验室参数相对于基线的变化和相对于基线的偏移;
3. 生命体征相对于基线的变化。

[0158] 所有随机分组并接受至少一剂研究药物的患者将被纳入安全性人群。

[0159] 所有临床安全性和耐受性数据将按治疗组和按患者列出,并按治疗组进行总结。

[0160] 所有报告的不良事件将使用MedDRA进行编码,并按系统组织类别、优选术语和逐字术语列出。

[0161] 治疗组将根据系统组织类别、相关性和最大严重程度列出和总结出治疗引起的不良事件。

[0162] 治疗组将总结治疗引起的不良事件和导致撤回的不良事件。

[0163] 个体生命体征以及生命体征中基线变化将按治疗组、患者和研究访问列出,并由治疗组进行总结。

[0164] 实验室数据 (实际值和基线变化) 将按治疗组、患者和研究访问列出。异常实验室值将被标记。实验室数据也将按治疗组和研究访问进行总结。将按研究访问,生成用于实验室参数变化的移动表。

药代动力学和药效学标记分析

[0165] 在研究过程中收集血浆样品以确定化合物1 (和代谢物) 的PK曲线。以描述性和图形方式列出,绘制和总结化合物1 (和代谢物) 的单个血浆浓度。PK参数将基于样品采集时血浆化合物1浓度与最近一剂研究药物的给药时间的关系来计算。还可以计算重要代谢物的PK参数。

[0166] 总结血浆和尿PD标记物,并使用类似于功效参数的方法分析血浆和尿PD标记物。在可能的情况下,将在12-17岁的患者中确定以下参数:

C_{max}最大血浆浓度

t_{max}最大血浆浓度的时间

AUC₀₋₆在第1天从时间0到6小时的血浆浓度-时间曲线下面积

C_{min}在第1天后访问时波谷水平血浆浓度

[0167] 评估基于eGFR的PK参数与肾功能之间的关系。该数据还可用于评估化合物1治疗的PK/PD关系。为此,尿PCR、eGFR、尿MCP-1:肌酸酐比、和其他生物标志物的基线变化和/或百分比变化可用作PD标志物。

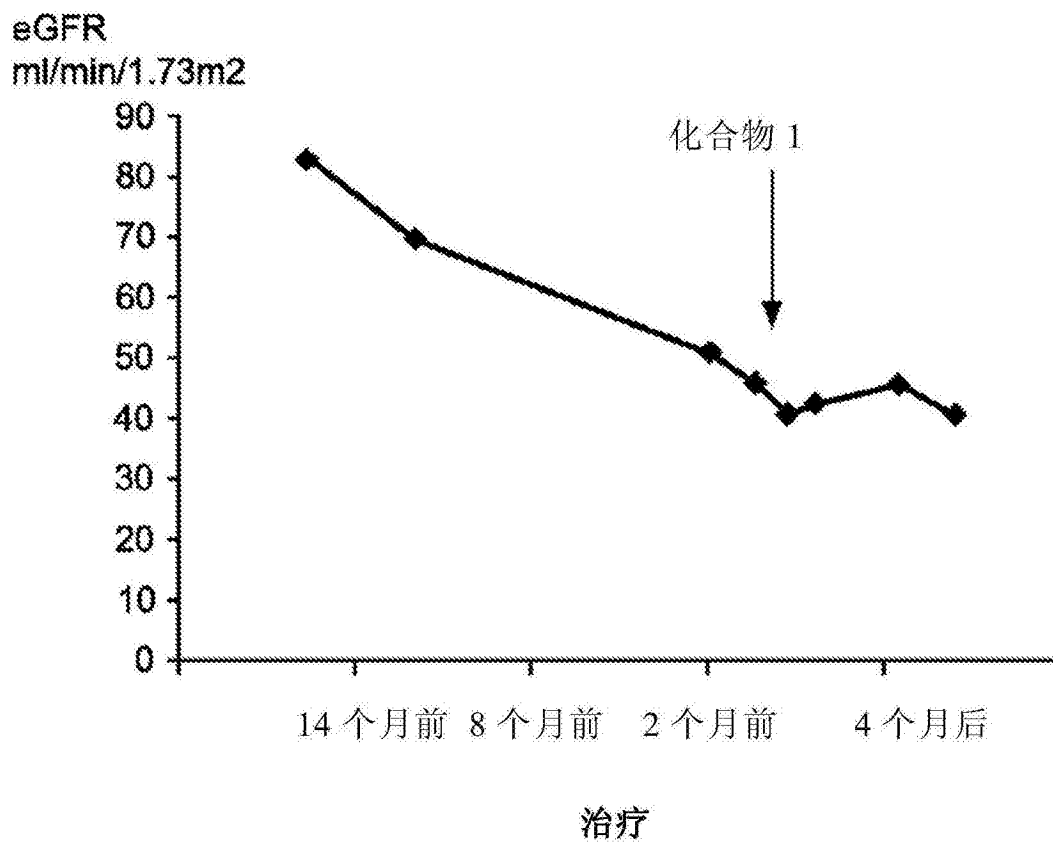


图1表示用化合物1治疗之前和之后患者的估算的肾小球滤过率 (eGFR)

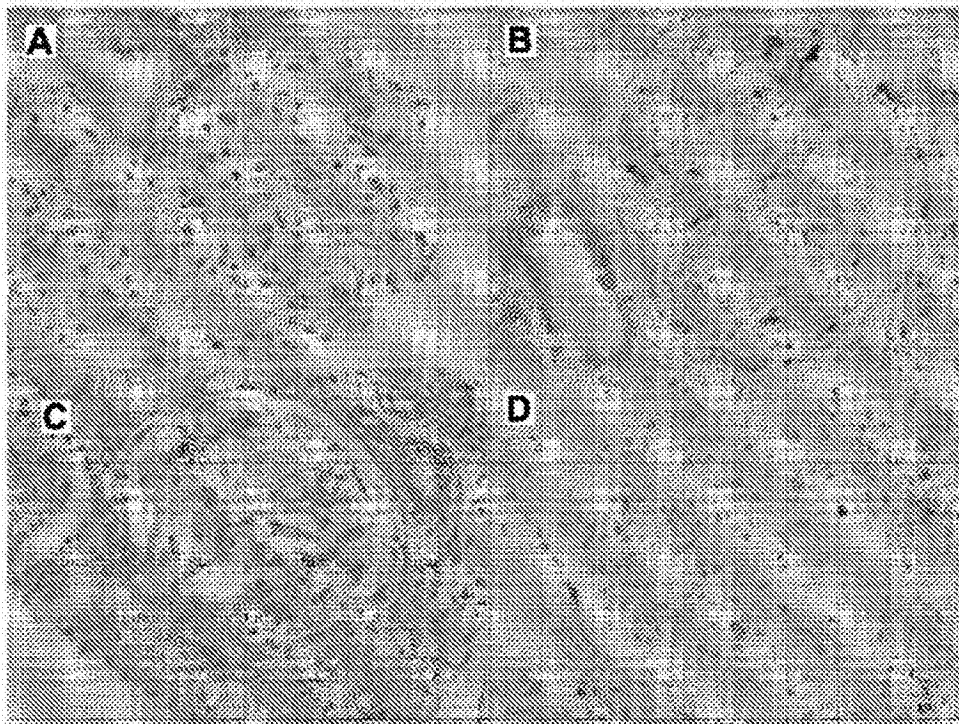


图2表示用化合物1处理后的组织病理学改善