

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018129378, 12.01.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

14.01.2016 US 62/278,788;

19.01.2016 US 62/280,346;

08.06.2016 US 62/347,450;

21.09.2016 US 62/397,527

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

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

(86) Заявка РСТ:

US 2017/013132 (12.01.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/123716 (20.07.2017)

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"

(71) Заявитель(и):

КЕМОСЕНТРИКС, ИНК. (US)

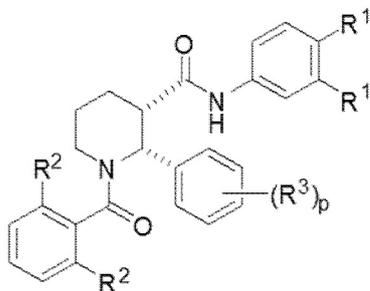
(72) Автор(ы):

БЕККЕР, Петрус (US)

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СЗ-ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

## (57) Формула изобретения

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



(Ie),

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

$-CO_2R^a$ ,  $-CONR^aR^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^bC(O)Ra$ ,  $-NR^bC(O)_2R^c$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,

$-NR^aR^b$ ,  $-OR^a$  и  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; где каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-8}$  алкила и  $C_{1-8}$  галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый  $R^c$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-8}$  алкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила,

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

каждый  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-R^f$ ,  $-CO_2R^d$ ,  $-CONR^dR^e$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-OC(O)NR^dR^e$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NR^eC(O)_2R^f$ ,  $-NR^dC(O)NR^dR^e$ ,

$-NR^dC(O)NR^dR^e$ ,  $-NR^dR^e$ ,  $-OR^d$  и  $-S(O)_2NR^dR^e$ ; где каждый  $R^d$  и  $R^e$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-8}$  алкила и  $C_{1-8}$  галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S; каждый  $R^f$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-8}$  алкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и циклические части  $R^d$ ,  $R^e$  и  $R^f$  могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, гидроксид, метил, амино, алкиламино и диалкиламино;

каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-R^i$ ,  $-CO_2R^g$ ,  $-CONR^gR^h$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-OC(O)NR^gR^h$ ,  $-NR^hC(O)R^g$ ,  $-NR^hC(O)_2R^i$ ,  $-NR^gC(O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gR^h$ ,

$-OR^g$ ,  $-S(O)_2NR^gR^h$ ,  $-X^4-R^j$ ,  $-X^4-NR^gR^h$ ,  $-X^4-CONR^gR^h$ ,  $-X^4-NR^hC(O)R^g$ ,  $-NHR^j$  и  $-NHCH_2R^j$ , где  $X^4$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкилен; каждый  $R^g$  и  $R^h$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $C_{1-8}$  галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота могут быть объединены с этим атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве кольцевых элементов, выбранных из N, O или S, и могут быть замещены одним или двумя оксо; каждый  $R^i$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-8}$  алкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и каждый  $R^j$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-6}$  циклоалкила, пирролинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, и где алифатические и циклические части  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$  могут быть дополнительно замещены от одной до трех группами галогена, метил,  $CF_3$ , гидроксид, амино, алкиламин- и диалкиламино;

p равно 0, 1 или 2.

2. Способ по п.1, в котором

каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-R_c$ ,  $-NR^aR^b$

и  $-OR^a$ ; где каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-8}$  алкила и  $C_{1-8}$  галогеналкила или при присоединении к одному и тому же атому азота может быть объединен с этим атомом азота с образованием пирролидинового кольца; каждый  $R^c$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-8}$  алкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила и где алифатические и циклические части  $R^a$ ,  $R^b$  и  $R^c$  необязательно дополнительно замещены от одной до трех группами гидроксид, метил, амино, алкиламино и диалкиламино; и необязательно, когда два заместителя  $R^1$  находятся на соседних атомах, они могут объединяться для образования конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического кольца;

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

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

а также  $p$  равно 1.

3. Способ по п.1, в котором

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

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

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

$p$  равно 1.

4. Способ по п.1, в котором

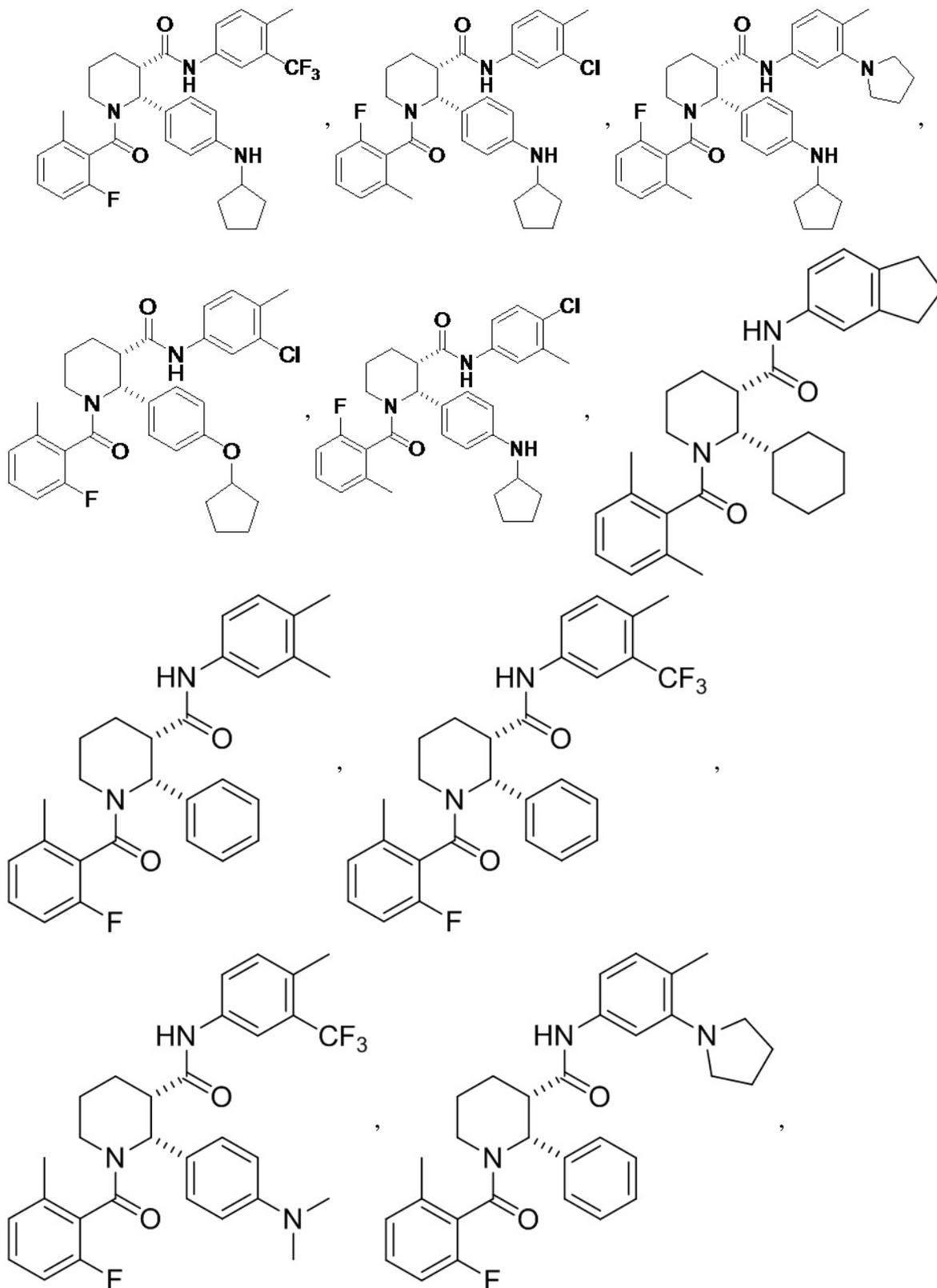
каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$ -галогеналкила;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C<sub>1-3</sub>алкила;

каждый R<sup>3</sup> представляет собой NR<sup>g</sup>Rh, где каждый R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо выбирают из водорода и C<sub>4-6</sub>циклоалкила; и

p равно 1.

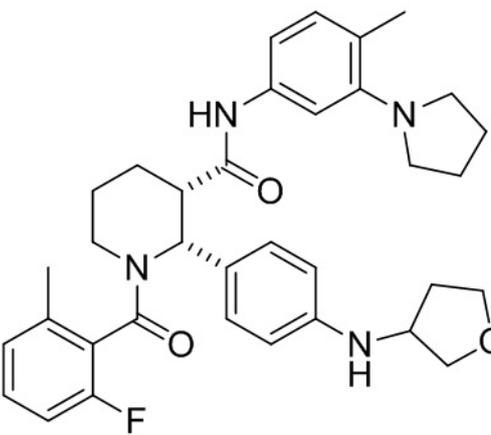
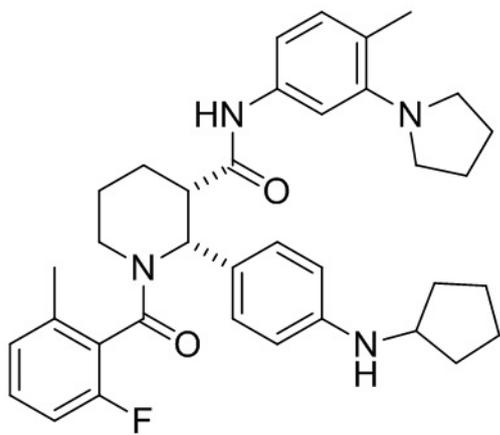
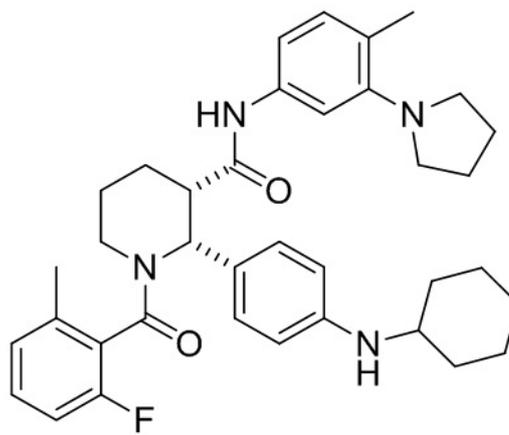
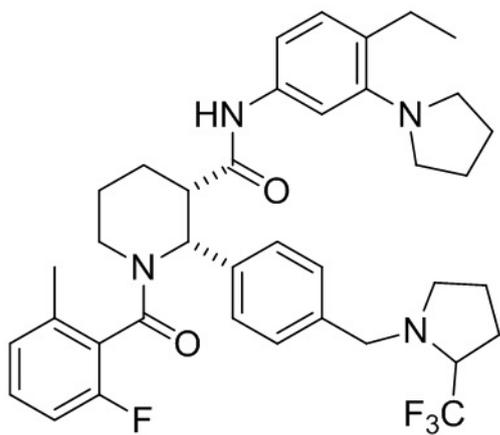
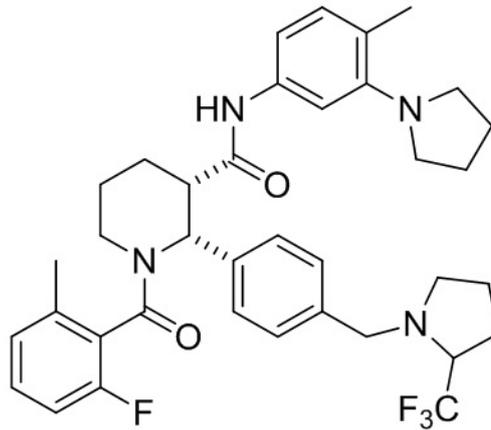
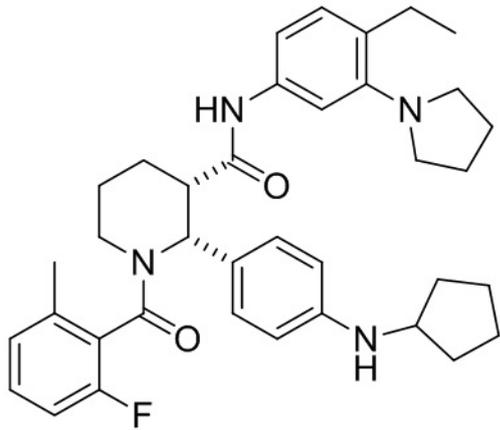
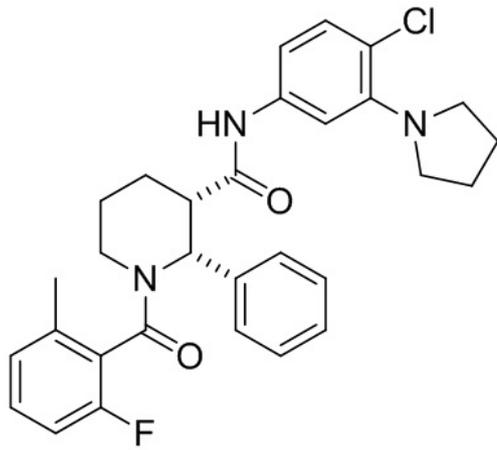
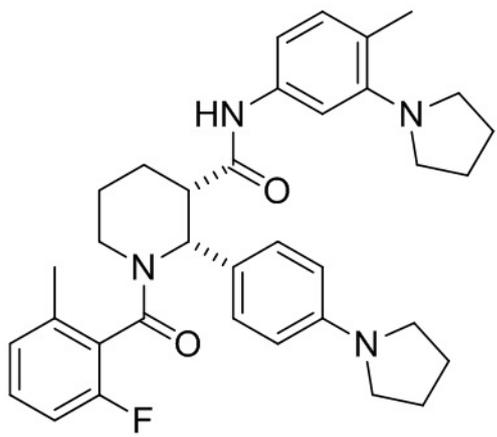
5. Способ по п.1, в котором соединение выбирают из группы, состоящей из



A 8 7 6 2 1 8 1 0 2 R U

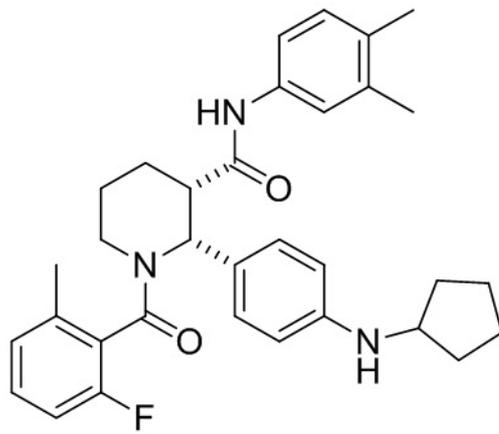
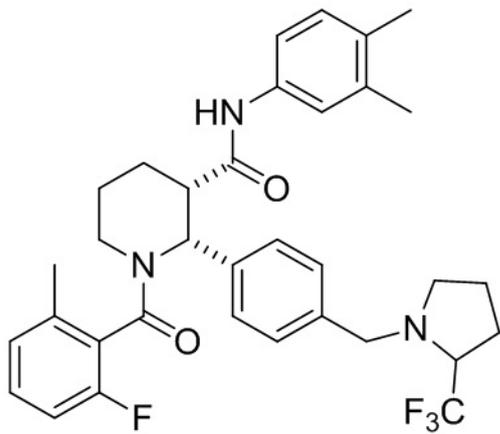
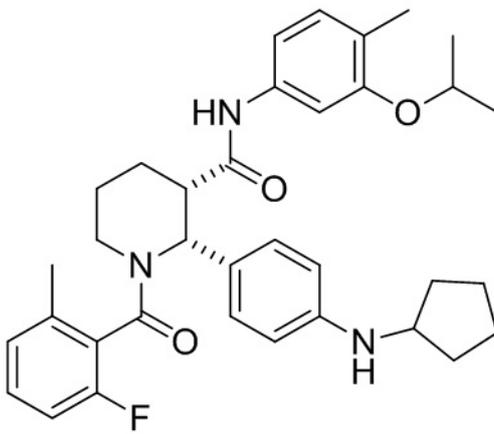
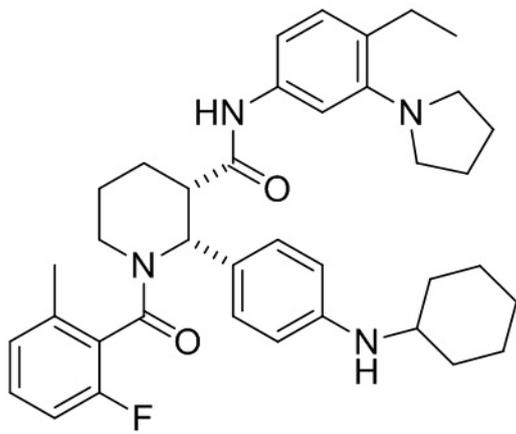
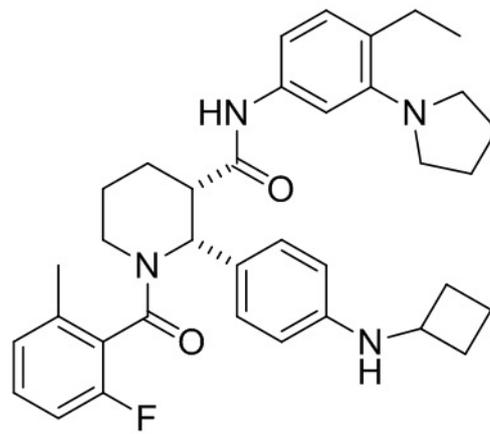
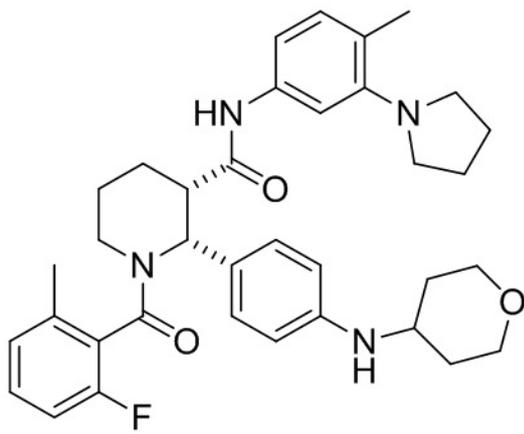
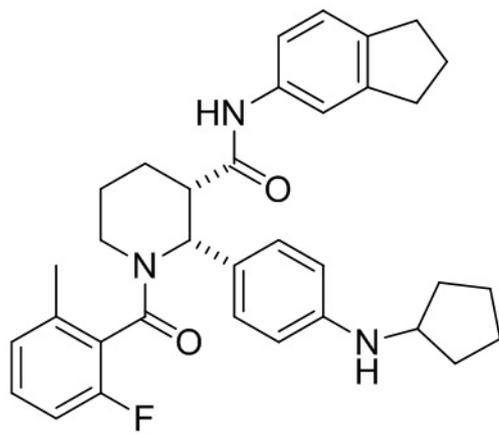
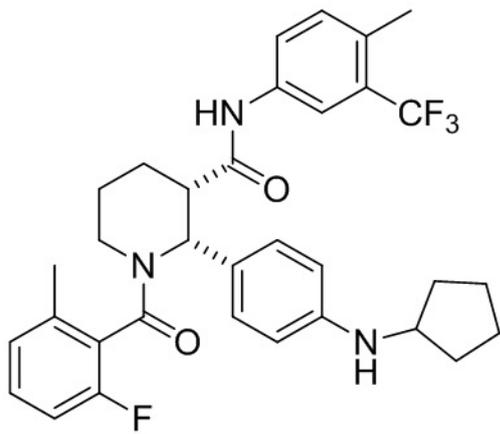
R U 2 0 1 8 1 2 9 3 7 8 A

A 8 7 6 2 1 8 1 0 2 R U

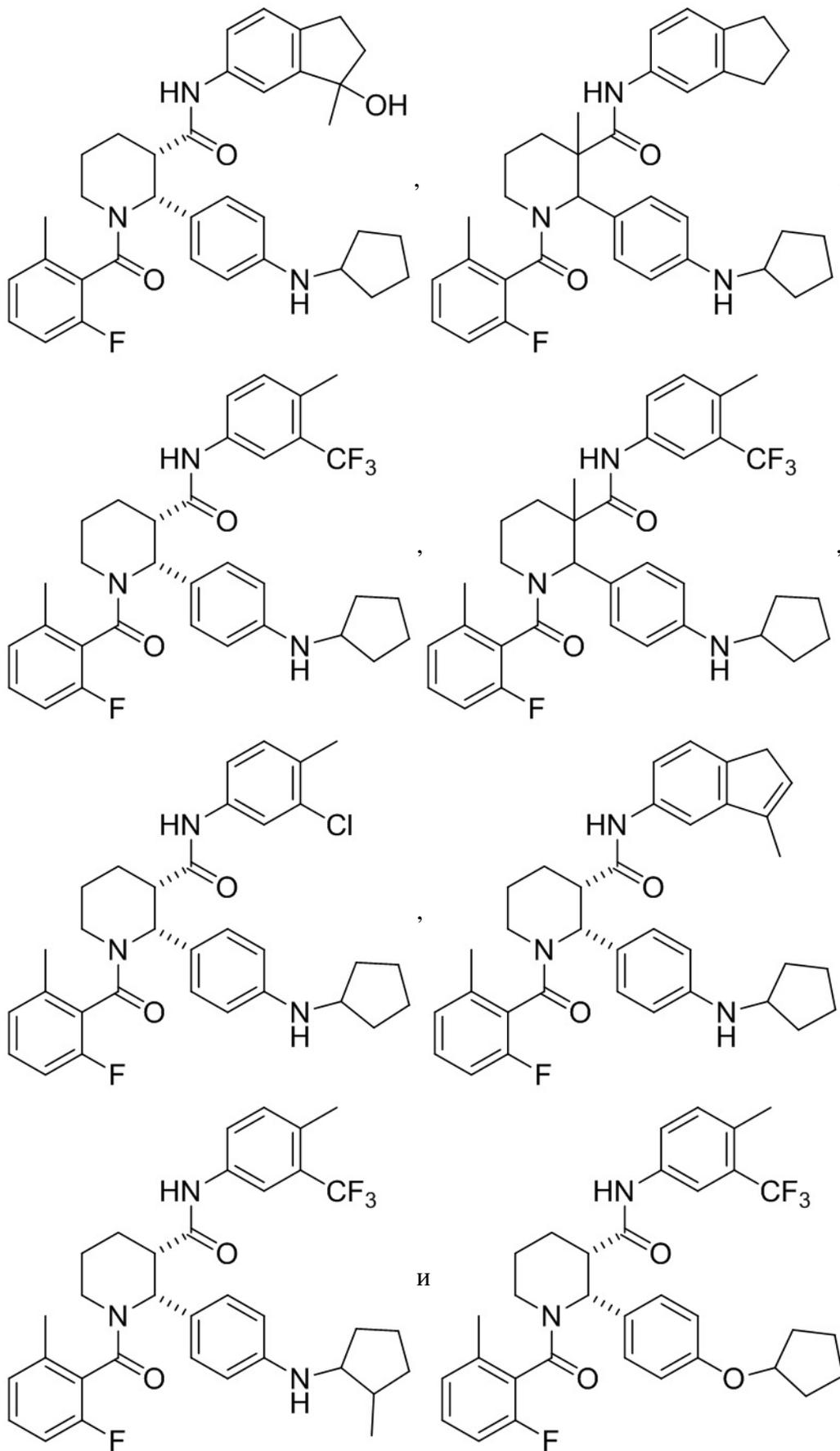


R U 2 0 1 8 1 2 9 3 7 8 A

A 8 7 3 6 2 1 8 1 0 2 U R

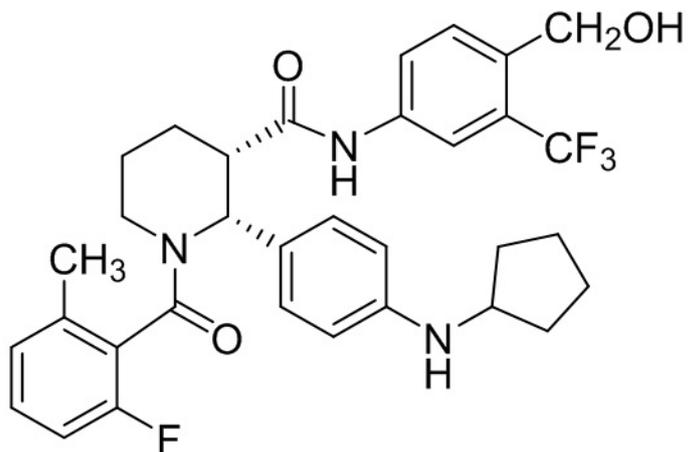


R U 2 0 1 8 1 2 9 3 7 8 A



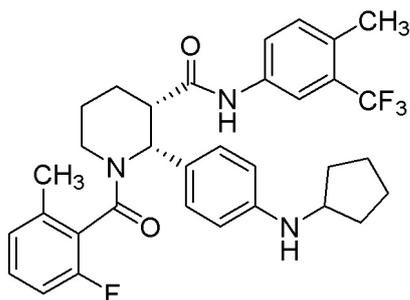
или их фармацевтически приемлемой соли.

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



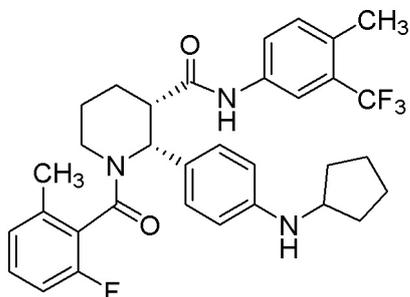
или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Способ по любому из пп.1-5, в котором соединение представляет собой



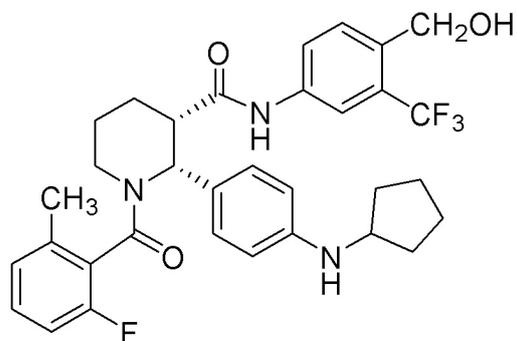
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемой соли.

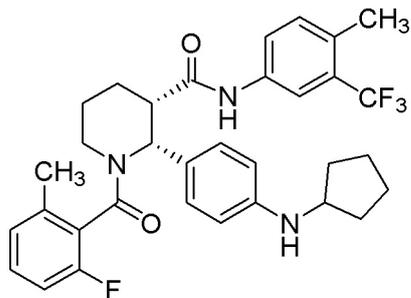
9. Способ замедления темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного количества соединения, имеющего формулу



или его фармацевтически приемлемой соли.

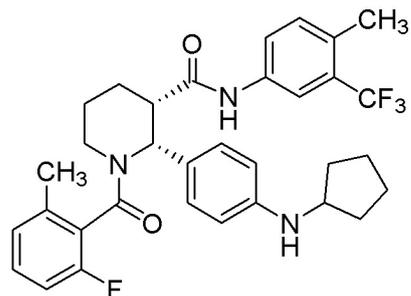
10. Способ уменьшения воспаления почечных клубочков у человека, страдающего или подверженного С3-гломерулопатии, включающий введение человеку эффективного

количества соединения, имеющего формулу



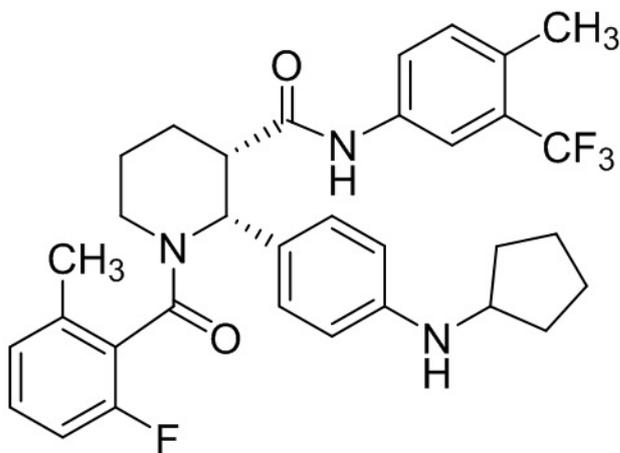
или его фармацевтически приемлемой соли.

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



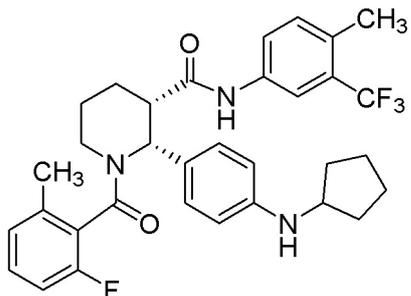
или его фармацевтически приемлемой соли.

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



или его фармацевтически приемлемой соли.

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



или его фармацевтически приемлемой соли.

A 8 2 9 3 7 8 A 2 0 1 8 1 2 9 3 7 8 A R U

R U 2 0 1 8 1 2 9 3 7 8 A

14. Способ по любому из пп.1-13, в котором человек страдает от С3-гломерулонефрита.

15. Способ по любому из пп.1-13, в котором человек страдает от прогрессирующего С3-гломерулонефрита.

16. Способ по любому из пп.1-13, в котором человек страдает от повторного С3-гломерулонефрита после трансплантации почки.

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

18. Способ по любому из пп.1-13, в котором С3-гломерулопатия является устойчивой к другому лечению.

19. Способ по любому из пп.1-18, в котором у человека имеется заболевание, устойчивое к иммунодепрессантам.

20. Способ по любому из пп.1-19, в котором у человека имеется заболевание, устойчивое к одному или нескольким из препаратов: ритуксимаб, циклофосфамид, микофенолата мофетил, такролимус и стероиды.

21. Способ по любому из пп.1-20, в котором у человека улучшается качество жизни, связанное со здоровьем.

22. Способ по п.21, в котором качество жизни, связанное со здоровьем, оценивается с помощью опросников Short Form-36 версии 2 (SF-36 v2) или EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L).

23. Способ по любому из пп.1-22, в котором соединение вводят два раза в день.

24. Способ по любому из пп.1-22, в котором соединение вводят один раз в день.

25. Способ по любому из пп.1-22, в котором соединение вводят перорально.

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

27. Способ по любому из пп.1-22, в котором человек получает 20 мг соединения два раза в день.

28. Способ по любому из пп.1-22, в котором человек получает 10 мг соединения два раза в день.

29. Способ по любому из пп.1-28, в котором у человека имеется мутация фактора комплемента Н, связанного с протеином 5 (CFHR5) (a Complement factor H related protein 5).

30. Способ по любому из пп.1-29, в котором человек получает лечение в течение 12 недель.

31. Способ по любому из пп.1-29, в котором человек получает лечение в течение 26 недель.

32. Способ по любому из пп.1-29, в котором человек получает лечение в течение 52 недель.

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

34. Способ по любому из пп.1-33, дополнительно включающий введение человеку терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов.

35. Способ по п.34, в котором один или несколько дополнительных терапевтических агентов выбраны из иммунодепрессантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), блокаторов рецепторов ангиотензина II типа-1 (ARBs) и кортикостероидов.

36. Способ по п.34, в котором один или несколько дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из следующих агентов: циклофосфамид, микофенолата мофетил, ритуксимаб, экулизумаб, такролимус, белимумаб, OMS721, АСН-4471, АМУ-101, Acthar Gel, SAND-5, кортикотропин, CDX-1135, рамиприл,

периндоприл, лизиноприл, периндоприл аргинин, каптоприл, спираприл, квинаприл, эналаприл, имидаприл, фозиноприл, зофеноприл, беназеприл, трандолаприл, верапамил, беназеприл, амлодипин, трандолаприл, P-003, цилазаприл, делаприл, моэксиприл, квинозаприл, фозиноприл, темокаприл, лосартан, кандесартан, ирбесатран, телмисартан, олмесартан, валсартан, азилсартан, телмисартан, фимасартан, ЕМА-401, азилсартана медоксомил калия, спарсертан, кандесартан цилексетил, олмесартан медоксомил, TRV-027, лосартан калия, УН-22189, азилсартан триметилэтанолламин, аллисартан изопроксил и эпросартан.

RU 2018129378 A

RU 2018129378 A