



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.15(51) Int. Cl. A61P 25/00 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.07.15

(54) ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА С3 СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

(31) 20186297.6

(72) Изобретатель:

(32) 2020.07.16

Шелтон Анне Перниль Тофтенг, Мунк
Хенрик Фишер, Лет Расмус (DK)

(33) EP

(86) PCT/EP2021/069798

(74) Представитель:

(87) WO 2022/013374 2022.01.20

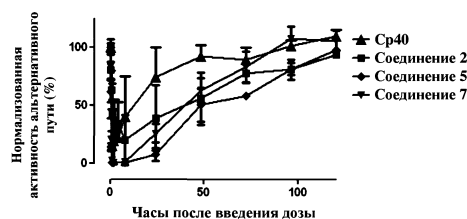
Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

ЗП СПВ 3 К/С (DK)

(57) Описаны аналоги компстатина, характеризующиеся улучшенными физико-химическими свойствами, такими как повышенная стабильность и/или растворимость, по сравнению с пептидом-компстатином, состоящим из 13 аминокислот, в частности, аналоги компстатина, которые дополнительно обладают полезной активностью связывания и подавления комплемента. Данные аналоги содержат алкиленовый мостик между атомами серы остатков цистеина и включают варианты с остатком изолейцина в положении 3 вместо остатка валина дикого типа, что обеспечивает пептиды компстатина с улучшенной активностью связывания и подавления комплемента, а также обеспечивает возможность введения других модификаций, например модификаций, способных к повышению стабильности, таких как введение лизина или серина в положение 11.

(a) Ex vivo активность альтернативного пути системы комплемента



(b) Ex vivo активность альтернативного пути системы комплемента



ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА C3 СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Область техники, к которой относится изобретение

5 Настоящее изобретение относится к подавлению активации каскада комплемента в организме и более конкретно к аналогам компстатина, которые способны к связыванию с белком C3 и подавлению активации комплемента. Настоящее изобретение также
10 относится к вариантам применения в медицине аналогов компстатина, в частности, для лечения патологических состояний, характеризующихся нежелательной активацией каскада комплемента, таких как аутоиммунные и воспалительные заболевания.

Уровень техники

Система комплемента человека является мощным механизмом в защите от патогенных организмов и опосредовании иммунных ответов. Комплемент может быть активирован
15 посредством трех различных путей: классического, лектинового и альтернативного. Ключевым процессом активации, общим для всех трех путей, является протеолитическое расщепление посредством C3-конвертазы центрального белка системы комплемента C3 на продукты его активации – C3a и C3b. Образование этих фрагментов приводит к
20 опсонизации патогенных клеток с помощью C3b и iC3b, процесса, который делает их восприимчивыми к фагоцитозу или клиренсу, а также к активации иммунных клеток через взаимодействие с комплементом. Прикрепление C3b к клеткам-мишеням также индуцирует образование новых конвертазных комплексов и таким образом инициирует петлю самоусиления. Группа плазменных белков и белков, связанных с клеточной
25 поверхностью, точно регулирует активацию комплемента для предотвращения атаки клеток-хозяев организма собственным каскадом комплемента. Однако избыточная активация или ненадлежащая регуляция комплемента может привести к ряду патологических состояний, начиная от аутоиммунных и заканчивая воспалительными заболеваниями. Следовательно, разработка терапевтических ингибиторов комплемента является исключительно необходимой. В данном контексте C3 и C3b стали
30 перспективными мишенями, поскольку их центральная роль в каскаде позволяет одновременно подавлять инициацию, усиление и последующую активацию комплемента.

Несмотря на терапевтический потенциал, в данной области техники остается проблема с дополнительной оптимизацией фактора C3 комплемента, например, для достижения еще

большей активности и/или для модуляции фармакокинетических свойств, таких как увеличенный период полужизни *in vivo*, и/или физико-химических свойств, таких как повышенная стабильность и/или растворимость.

5 Суть изобретения

В общем настоящее изобретение относится к аналогам компстатина, содержащим алкиленовый мостик между атомами серы цистеиновых остатков вместо дисульфидной связи, входящей в структуру компстатина. Эти аналоги компстатина характеризуются улучшенной физико-химической стабильностью по сравнению с компстатином, такой как

10 повышенная стабильность и/или растворимость. Помимо других преимуществ считается, что это может обеспечить улучшение стабильности (например, физической или химической стабильности) по сравнению с эквивалентными молекулами, содержащими дисульфидные связи в соответствующих положениях. Данные аналоги компстатина могут

15 дополнительно обладать улучшенной активностью связывания и подавления комплемента по сравнению с пептидом-компстатином, состоящим из 13 аминокислот (ICVVQDWGHRCT (циклический C2-C12), особенно *in vivo*, поскольку повышенная стабильность может компенсировать любое снижение абсолютной эффективности, обусловленной встраиванием алкиленового мостика вместо дисульфидной связи.

Введение такой алкиленовой связи (мостика) между цистеиновыми остатками в

20 положениях 2 и 12, например, посредством использования тиоацетальной связи (например, метилентиоацеталя), улучшает таким образом общие физико-химические свойства аналогов компстатина.

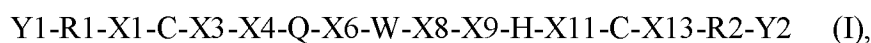
Алкиленовый мостик обеспечивает введение дополнительного (-ых) алифатического (-их)

25 углерода (-ов) между двумя атомами серы по сравнению с дисульфидным мостиком. Подходящим алкиленовым мостиком является C₁₋₃алкилен, который может быть необязательно замещенным. Предпочтительным мостиком является C₁алкилен между двумя атомами серы, предпочтительно метилен. То есть между остатками цистеина предпочтительно расположена метилентиоацетальная связь (-S-CH₂-S-). Добавление

30 метиленового фрагмента увеличивает длину мостика на примерно 1,6 ангстрема и вводит дополнительные степени свободы. По результатам моделирования молекулярной динамики было выявлено, что аналоги компстатина с тиоацетальным мостиком могут поддерживать аналогичную вторичную структуру, выявленную в кристаллической структуре компстатина, связанного с C3 (код pdb: 2QKI). По результатам дополнительных

моделированиями молекулярной динамики также было выявлено, что аналоги компстатина с тиацетальным мостиком могут поддерживать такие же межмолекулярные взаимодействия с С3, что и для компстатина. В ходе тех же моделированиями авторы настоящего изобретения наблюдали алифатическое пи-стэкинг взаимодействие между алифатическим бета-углеродом цистеина 12 и ароматической боковой цепью триптофана 4. Примечательно, что это взаимодействие также выявлено в кристаллической структуре компстатина, связанного с С3 (код pdb: 2QKI). Не ограничиваясь теорией, эти данные свидетельствуют о том, что тиацетальная связь может быть введена в аналоги компстатина при сохранении тех же меж- и внутримолекулярных взаимодействий с С3, которые выявлены у компстатина.

Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения представлен аналог компстатина, представленный формулой I:



где:

Y1 представляет собой водород, ацетил или липофильную группу Φ;

X1 представляет собой I, Y, F или Sar;

X3 представляет собой I или V;

X4 представляет собой W, F, V, Y, 1-Me-Trp, D-Trp, N-Me-Trp, 1-For-Trp, 1-Nal, 2-Nal, 5MeTrp, Бра или 2Igl;

X6 представляет собой E или D;

X8 представляет собой G или Sar;

X9 представляет собой H, A, E, D, K, R или S;

X11 представляет собой R, K или S;

X13 представляет собой T, S, E, F, H, K, Sar, G, I, D, N-Me-Ile или N-Me-Thr;

Y2 представляет собой NH₂, OH или липофильную группу Φ;

5 R1 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, Q, Y, V или Sar или их соответствующей D-формы; и

10 R2 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, V, 8-амино-3,6-диоксаоктаноила (Peg3), Sar, γGlu или их соответствующей D-формы;

где аналог компстатина необязательно содержит по меньшей мере одну липофильную группу Φ, ковалентно связанную с боковой цепью одного или нескольких

15 аминокислотных остатков; и

где указанный аналог компстатина содержит мостик, представляющий собой C₁₋₃-алкилен, между атомами серы цистеиновых остатков в положениях 2 и 12; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

20

Было обнаружено, например, что введение остатка изолейцина в положение 3 вместо остатка валина дикого типа приводит к получению пептидов компстатина с улучшенной активностью связывания и ингибирования комплемента. Введение изолейцина в положение 3 может также обеспечить возможность введения других модификаций, способных, например, повышать стабильность и/или растворимость, таких как введение

25 лизина или серина в положение 11 и замену Thr в положении 13 на Ser, Glu, Sar или Ile.

Предпочтительные пептиды компстатина, включающие одну или несколько из этих модификаций, обладают улучшенной растворимостью и/или активностью, например, по сравнению с пептидом компстатина (1-13) (ICVVQDWGHRCT (имеющим

30 дисульфидную связь между C2 и C12) или известным аналогом компстатина Cp40.

Соответственно, в другом аспекте настоящего изобретения представлен аналог компстатина, представленный формулой II:

Y1-R1-X1-C-I-X4-Q-X6-W-X8-X9-H-X11-C-X13-R2-Y2 (II),

где:

5 Y1 представляет собой водород, ацетил или липофильную группу Φ;

X1 представляет собой I, Y, F или Sar;

10 X4 представляет собой W, F, V, Y, 1-Me-Trp, D-Trp, N-Me-Trp, 1-For-Trp, 1-Nal, 2-Nal, 5MeTrp, Bra или 2Igl;

X6 представляет собой E или D;

15 X8 представляет собой G или Sar;

X9 представляет собой H, A, E, D, K, R или S;

X11 представляет собой R, K или S;

20 X13 представляет собой T, S, E, F, H, K, Sar, G, I, D, N-Me-Ile или N-Me-Thr;

Y2 представляет собой NH₂ или OH;

25 R1 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, Q, Y, V или Sar или их соответствующей D-формы; и

30 R2 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, V, 8-амино-3,6-диоксаоктаноила (Peg3), Sar, γGlu или их соответствующей D-формы;

где аналог компстатина необязательно содержит по меньшей мере одну липофильную группу Φ, ковалентно связанную с боковой цепью одного или нескольких аминокислотных остатков; и

где указанный аналог компстатина содержит мостик, представляющий собой C₁₋₃алкилен, между атомами серы цистеиновых остатков в положениях 2 и 12; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

5

В некоторых вариантах осуществления в формулах I и II:

X1 представляет собой I, Y или F;

10 X4 представляет собой W, Y, 1-Me-Trp, 1-Nal, 2-Nal;

X6 представляет собой E или D;

X8 представляет собой G или Sar;

15

X9 представляет собой A или E;

X11 представляет собой R или K; и

20 X13 представляет собой T, S, E, F, H, K, Sar, G, I, D, N-Me-Ile или N-Me-Thr.

В настоящем изобретении дополнительно представлен аналог компстатина, представленный формулой III:

25 Y1-R1-F-C-I-1-Me-Trp-Q-X6-W-X8-E-H-R-C-X13-R2-Y2 (III),

где:

Y1 представляет собой водород, ацетил или липофильную группу Φ;

30

X6 представляет собой E или D;

X8 представляет собой G или Sar;

X13 представляет собой T или Sar;

Y2 представляет собой NH₂, OH или липофильную группу Φ;

5 R1 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, Q, Y, V или Sar или их соответствующей D-формы; и

10 R2 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, V, 8-амино-3,6-диоксаоктаноила (Peg3), Sar, γGlu или их соответствующей D-формы;

где аналог компстатина необязательно содержит по меньшей мере одну липофильную группу Φ, ковалентно связанную с боковой цепью одного или нескольких

15 аминокислотных остатков; и

где указанный аналог компстатина содержит мостик, представляющий собой C₁₋₃-алкилен, между атомами серы цистеиновых остатков в положениях 2 и 12; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

20

Примеры последовательностей для группы R1 включают:

SE, EGSA, GE, E, {d}Y, EGSE, KSGE, EQEV, ESQV, ESEQV, SEQA, SKQE, EGESG, GQSA, ESGV и YEQA.

25 Не ограничиваясь теорией, структурные аспекты указывают на то, что группы R1, включающие остаток глутамина (Q), могут особенно хорошо взаимодействовать с C3, что приводит к усилению подавления комплемента. Это может содействовать компенсации любого снижения активности, обусловленного алкиленовой связью между боковыми цепями цистеина, по сравнению с дисульфидной связью.

30

Примеры последовательностей для группы R2 включают:

GAES, EGE[Peg3][Peg3]-K*, EK[γGlu]-K*,

EGA-K*, EGE[Peg3]ES-K*,

EAE[Peg3][Peg3]-K*, E[Peg3][Peg3]-K*, EA[Peg3][Peg3]-K*, GAES[Peg3][Peg3]-K* и EGE,

где * указывает на то, что аминокислотный остаток несет липофильную группу Φ, ковалентно связанную с его боковой цепью.

- Липофильная группа Φ может быть ковалентно связана с боковой цепью одного или нескольких остатков в R2, особенно с боковой цепью остатка лизина. Посредством X* 5 указано, что аминокислотный остаток X несет липофильную группу Φ, ковалентно связанную с его боковой цепью. Может быть необходимым, чтобы остаток, несущий Φ, находился на C-конце R2, например остаток Lys на C-конце R2.
- 10 Пептидный остов аналога компстатина (т. е. с исключением групп Y1 и Y2) может быть представлен формулой:

1; 31	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)]TGAES
2	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)][Sar]EGE[Peg3][Peg3]-[K*]
3	EGSAY[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)][Sar]EK[γGlu]-[K*]
4	Ac-SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)][Sar]EGA-[K*]
5	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
6	GEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)][Sar]EAE[Peg3][Peg3]-[K*]
7	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)][Sar]E[Peg3][Peg3]-[K*]
8	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)][Sar]E[Peg3][Peg3]-[K*]
9	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
10	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TE[Peg3][Peg3]-[K*]
11	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
12	EF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEA[Peg3][Peg3]-[K*]
13	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
14	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)]TGAES[Peg3][Peg3]-[K*]
15	{d}YI[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
16	SEF[C(x)]IWQDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
17	SEF[C(x)]IYQDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
18	SEY[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
19	EGSEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE
20	EGSEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
21	KSGEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
22	EQEVF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]

23	ESQVF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
24	ESEQVF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
25	SEQAF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
26	SKQEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
27	EGESGF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
28	GQSAF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
29	ESGVF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
30	YEQAF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-[K*]

, где посредством [C(x)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих алкиленовый (например, метиленовый (x = 1), этиленовый (x = 2) или пропиленовый (x = 3)) мостики между атомами серы их боковых цепей, и где * указывает на то, что аминокислотный остаток несет липофильную группу Φ, ковалентно связанную с его боковой цепью.

5

Пептидный остов аналога компстатина (т. е. с исключением групп Y1 и Y2) может быть представлен формулой:

1	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES
2	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGE[Peg3][Peg3]-[K*]
3	EGSAY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EK[γGlu]-[K*]
4	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGA-[K*]
5	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
6	GEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EAE[Peg3][Peg3]-[K*]
7	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-[K*]
8	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-[K*]
9	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
10	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TE[Peg3][Peg3]-[K*]
11	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
12	EF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEA[Peg3][Peg3]-[K*]
13	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
14	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES[Peg3][Peg3]-[K*]
15	{d}YI[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
16	SEF[C(1)]IWQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
17	SEF[C(1)]IYQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
18	SEY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]

19	EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE
20	EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
21	KSGEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
22	EQEVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
23	ESQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
24	ESEQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
25	SEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
26	SKQEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
27	EGESGF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
28	GQSAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
29	ESGVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
30	YEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
31	SEFC(2)I[1-Me-Trp]QDWGEHRC(2)TGAES

, где посредством [C(1)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих метиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей, где посредством [C(2)]

указаны пары цистеиновых остатков, содержащих этиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей, и где * указывает на то, что аминокислотный остаток

5 несет липофильную группу Φ, ковалентно связанную с его боковой цепью.

Пептидный остов аналога компстатина (т. е. с исключением групп Y1 и Y2) может быть представлен формулой:

1, 31	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)]TGAES
2	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)][Sar]EGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])
3	EGSAY[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)][Sar]EK[γGlu]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu][Peg3][Peg3])
4	Ac-SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)][Sar]EGA-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-[γGlu]G[Peg3][γGlu][Peg3])
5	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-[γGlu])
6	GEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)][Sar]EAE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])

7	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
8	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил]-[γGlu]G[γGlu])
9	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
10	SEF[C(1n)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
11	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
12	EF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEA[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
13	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
14	SEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(x)]TGAES[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
15	{d}YI[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
16	SEF[C(x)]IWQDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
17	SEF[C(x)]IYQDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
18	SEY[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
19	EGSEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE
20	EGSEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
21	KSGEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
22	EQEVF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
23	ESQVF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])

24	ESEQVF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])
25	SEQAF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])
26	SKQEF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])
27	EGESGF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])
28	GQSAF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])
29	ESGVF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])
30	YEQAF[C(x)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(x)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])

, где посредством [C(x)] обозначены пары цистеиновых остатков, содержащих алкиленовый (например, метиленовый, этиленовый или пропиленовый) мостик между атомами серы их боковых цепей, и где * указывает на то, что аминокислотный остаток несет липофильную группу Φ, ковалентно связанную с его боковой цепью.

5

Пептидный остов аналога компстатина (т. е. с исключением групп Y1 и Y2) может быть представлен формулой:

1	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES
2	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])
3	EGSAY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EK[γGlu]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu][Peg3][Peg3])
4	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGA-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-[γGlu]G[Peg3][γGlu][Peg3])
5	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-[γGlu])
6	GEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EAE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])
7	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])

8	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил]-[γGlu]G[γGlu])
9	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
10	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
11	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
12	EF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEA[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
13	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
14	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
15	{d}YI[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
16	SEF[C(1)]IWQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
17	SEF[C(1)]IYQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
18	SEY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
19	EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE
20	EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
21	KSGEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
22	EQEVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
23	ESQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
24	ESEQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])

25	SEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
26	SKQEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
27	EGESGF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
28	GQSAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
29	ESGVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
30	YEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
31	SEFC(2)I[1-Me-Trp]QDWGEHRC(2)TGAES

, где посредством [C(1)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих метиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей, и посредством [C(2)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих этиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей.

5

Аналог компстатина может быть представлен формулой:

1	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES-[NH ₂]
2	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
3	Ac-EGSAY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EK[γGlu]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu][Peg3][Peg3])-NH ₂
4	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGA-K([17-карбоксии-гептадеканоил]-[γGlu]G[Peg3][γGlu][Peg3])-NH ₂
5	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил]-[γGlu])-NH ₂
6	Ac-GEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EAE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
7	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
8	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил]-[γGlu]G[γGlu])-NH ₂

9	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
10	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
11	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
12	Ac-EF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEA[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
13	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
14	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
15	Ac-{d}YI[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
16	Ac-SEF[C(1)]IWQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
17	Ac-SEF[C(1)]IYQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
18	Ac-SEY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
19	[15-карбокси-пентадеканоил]-EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE-[NH ₂]
20	Ac-EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
21	Ac-KSGEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
22	Ac-EQEVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
23	Ac-ESQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
24	Ac-ESEQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
25	Ac-SEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂

26	Ac-SKQEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
27	Ac-EGESGF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
28	Ac-GQSAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
29	H-ESGVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
30	Ac-YEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
31	Ac-SEFC(2)I[1-Me-Trp]QDWGEHRC(2)TGAES-NH ₂

, где посредством [C(1)] указаны пары остатков цистеина, содержащих метиленовый мостик между атомами серы их боковых цепей (то есть остатки [C(1)] содержат связь –S–CH₂–S–), и посредством [C(2)] указаны пары остатков цистеина, содержащих этиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей (то есть остатки [C(2)] содержат связь –S–CH₂–CH₂–S–).

- В дополнительном аспекте в данном документе описана композиция, содержащая аналог компстатина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с носителем. В некоторых случаях композиция представляет собой фармацевтическую композицию, и носитель представляет собой фармацевтически приемлемый носитель.
- В дополнительном аспекте в данном документе описана фармацевтическая композиция, содержащая аналог компстатина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с фармацевтически приемлемыми носителем, вспомогательным веществом или средой-носителем.
- В дополнительном аспекте в данном документе описан аналог компстатина для применения в терапии.
- В дополнительном аспекте в данном документе описан аналог компстатина для применения в способе подавления активации комплемента. В качестве примера подавление активации комплемента предусматривает одну или несколько биологических активностей, выбранных из (1) связывания с белком C3, (2) связывания с белком C3b и/или (3) подавления расщепления нативного C3 посредством C3-конвертаз. Примеры заболеваний или патологических состояний, которые могут быть подвергнуты лечению с применением аналогов компстатина, рассматриваются ниже.

В дополнительном аспекте в данном документе описан аналог компстатина для применения в способе подавления активации комплемента, которая происходит в ходе трансплантации клетки или органа.

5 В дополнительном аспекте в данном документе описан способ подавления активации комплемента для лечения нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту аналога компстатина с подавлением таким образом активации комплемента у субъекта. Примеры заболеваний или патологических состояний, которые могут быть подвергнуты лечению с применением аналогов компстатина, рассматриваются ниже.

10 В дополнительном аспекте в данном документе описан способ *ex vivo* подавления активации комплемента в ходе экстракорпорального шунтирования физиологической жидкости, при этом способ включает приведение физиологической жидкости в контакт с аналогом компстатина с подавлением таким образом активации комплемента.

15 В дополнительном аспекте в данном документе описано применение аналога компстатина в получении лекарственного препарата для подавления активации комплемента. Примеры заболеваний или патологических состояний, которые могут быть подвергнуты лечению с применением аналогов компстатина по настоящему изобретению, рассматриваются ниже.

Описание чертежей

20 **Фигура 1**

Нормализованная "ex vivo" активность альтернативного пути активации системы комплемента с течением времени после введения отличным от человека приматам тестируемого соединения в момент времени 0. Соединения вводили подкожно в дозе 1840 нмоль/кг. Активность комплемента (альтернативного пути активации комплемента) 25 измеряли с применением набора Wieslab. Полученные значения активности подвергали нормализации с использованием образца до введения (0) препарата (задано как 100%) и отрицательного контроля, поставляемого в наборе. Показана нормализованная активность или средняя нормализованная активность и стандартное отклонение. (a) соединение 2, соединение 5, соединение 7 (во всех случаях по одному животному на соединение) и Cp40 30 (4 животных); (b) соединение 12, соединение 20 и соединение 25, во всех случаях по одному животному на соединение, и Cp40 (4 животных).

Подробное описание

Используемое в данном документе выражение "и/или" следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него.

Например, "А и/или В" следует понимать как конкретное раскрытие каждого из (i) А, (ii) В и (iii) А и В точно так же, как если бы каждый из них был бы изложен в данном документе отдельно.

5 Если в контексте не указано иное, описания и определения признаков, изложенных выше, не ограничены каким-либо конкретным аспектом или вариантом осуществления и в равной степени применимы ко всем описанным аспектам и вариантам осуществления.

Различные публикации, включая патенты, опубликованные заявки, технические статьи и научные статьи цитируются по всему данному описанию. Каждая из данных процитированных публикаций включена в данный документ посредством ссылки во всей 10 своей полноте.

Если в данном документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в данной заявке, должны иметь значения, обычно понятные специалистам в данной области техники. Как правило, номенклатура и методики, используемые в химии, молекулярной биологии, клеточной биологии и биологии рака, иммунологии, 15 микробиологии, фармакологии и химии белков и нуклеиновых кислот, описанные в данном документе, известны и традиционно используются в данной области техники. Каждый вариант осуществления, описанный в данном документе, может быть взят отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими вариантами осуществления.

20 Если не указано иное, следующие определения предусмотрены для конкретных терминов, которые используются в письменном описании настоящего изобретения.

Определения

Во всем данном описании слово "содержать" и его грамматические варианты, такие как "содержит" или "содержащий", следует понимать как подразумевающие включение 25 указанного целого числа или компонента или группы целых чисел или компонентов, но не исключение любого другого целого числа или компонента или группы целых чисел или компонентов.

Формы единственного числа включают формы множественного числа, если в контексте явно не указано иное.

30 Выражение "включающий" используется в значении "включающий без ограничения". "Включающий" и "включающий без ограничения" могут использоваться взаимозаменяемо.

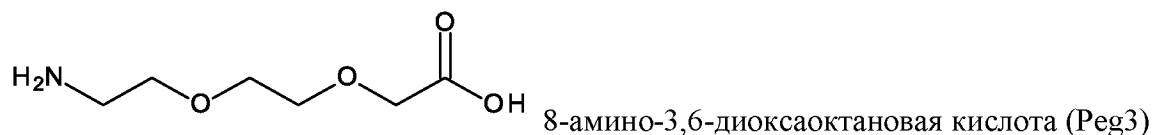
Термины "пациент", "субъект" и "индивидуум" могут использоваться взаимозаменяемо. Субъект может представлять собой млекопитающее, включая человека или

млекопитающее, отличное от человека, такое как примат, отличный от человека (например, человекообразную обезьяну, мартышковых обезьян или широконосых обезьян), домашний скот (например, крупный рогатый скот или свиней), животного-компаньона (например, собаку или кошку) или лабораторное животное, такое как грызун (например, мышь или крысу).

По всему описанию и формуле настоящего изобретения используют традиционные трехбуквенные и однобуквенные коды для встречающихся в природе аминокислот, т. е. A (Ala), G (Gly), L (Leu), I (Ile), V (Val), F (Phe), W (Trp), S (Ser), T (Thr), Y (Tyr), N (Asn), Q (Gln), D (Asp), E (Glu), K (Lys), R (Arg), H (His), M (Met), C (Cys) и P (Pro), а также общепринятые трехбуквенные коды для других α -аминокислот, таких как норлейцин (Nle), саркозин (Sar), α -аминоизомаляновая кислота (Aib), 2,3-диаминопропановая кислота (Dap), 2,4-диаминобутановая кислота (Dab) и 2,5-диаминопентановая кислота (орнитин; Orn), 1-метилтриптофан (1-Me-Trp, 1Me-Trp или 1MeTrp), 1-формилтриптофан (1-Fog-Trp, или 1Fog-Trp, или 1FogTrp), 1-нафталин (1-Nal или 1Nal), 2-нафталин (2-Nal или 2Nal), 5-метилтриптофан (5-Me-Trp, или 5Me-Trp, или 5MeTrp), п-бензоилфенилаланин (Ppa), 2-инданилглицин (2Igl или 2-Igl). Другие α -аминокислоты могут быть показаны в квадратных скобках "[]" (например, "[Nle]") при использовании в общей формуле или последовательности в описании настоящего изобретения, особенно если оставшаяся часть формулы или последовательности показана с применением однобуквенного кода. "встречающихся в природе" аминокислот, перечисленных выше, представляют собой аминокислоты, которые кодируются стандартным генетическим кодом, при этом они могут называться "протеиногенными" аминокислотами.

Гамма-Glu и бета-Asp, также называемые как γ Glu (γ -Glu) и β Asp (β -Asp) (или изоGlu и изоAsp), относятся к глутамату или аспартату, принимающим участие в образовании пептидных связей посредством γ - или β -карбоновой кислоты соответственно (обычно рассматриваемых как карбоксильные группы боковой цепи), а не в традиционной конфигурации. Подобным образом ϵ Lys или изоLys относится к лизину, принимающему участие в образовании пептидной связи посредством epsilon-аминогруппы (обычно рассматриваемой как аминогруппа боковой цепи), но не альфа-аминогруппы.

Бета-Ala, также называемый β -Ala или β Ala, относится к 3-аминопропановой кислоте. Peg3 относится к остатку 8-амино-3,6-диоксооктановой кислоты (также известной как {2-[2-аминоэтокси]этокси}уксусная кислота), и Peg4 относится к остатку 11-амино-3,6,9-триоксаундекановой кислоты. Этот остаток также может быть обозначен как [8-амино-3,6-диоксооктаноил].



Если не указано иное, аминокислотные остатки в пептидах, описанных в данном документе, представлены в L-конфигурации. Однако в некоторых случаях могут быть включены аминокислоты в D-конфигурации. В контексте настоящего изобретения код аминокислоты, написанный строчными буквами, представляет собой D-конфигурацию указанной аминокислоты, например, "к" представляет собой D-конфигурацию лизина (K), или аминокислота в D-конфигурации может быть обозначена как (d)X или {d}X, где X представляет собой аминокислоту, например, (d)Y или {d}Y представляет собой D-конфигурацию тирозина (Y).

Остатки цистеина, обозначенные как "C(x)", указывают на то, что их боковые цепи участвуют в образовании дитиоэфирной связи. То есть они соединяются мостиком. Таким образом, в любой указанной молекуле обычно будет два таких остатка. Мостик представляет собой алкиленовую группу, связывающую атомы серы остатков цистеина. Соответственно, алифатическая группа представляет собой короткий фрагмент (C₁-залкилен), который может быть незамещенным или необязательно замещенным. Предпочтительно он является незамещенным. В некоторых случаях два остатка [C(x)] могут быть соединены мостиком -S-(CH₂)_n-S-, в котором n равняется 1, 2 или 3, а атомы серы являются частью боковой цепи остатка цистеина. Предпочтительно n равняется 1 или 2 (то есть метиленовые или этиленовые мостиковые группы), более предпочтительно n равняется 1. Если n равняется 1, связь может называться тиоацеталем. В данной области техники такой тиоацеталь также может называться дитиоацеталем.

Этот тиоацеталь может быть метилентиоацеталем. То есть мостик представляет собой метилен, а два остатка [C(x)] соединены связью -S-CH₂-S-. Как правило, это обозначается остатками, показанными как C(1).

Мостиковой группой может быть этиленовая мостиковая группа, т. е. два остатка [C(x)] соединены связью -S-CH₂-CH₂-S-. Как правило, это обозначается остатками, показанными как C(2).

Мостиковой группой может быть пропиленовая мостиковая группа, т. е. два остатка [C(x)] соединены связью -S-CH₂-CH₂-CH₂-S-. Как правило, это обозначается остатками, показанными как C(3).

Способы введения таких мостиков между цистеиновыми остатками будут очевидны для специалиста в данной области техники и могут включать нуклеофильное замещение уходящих групп атомами серы цистеиновых остатков. Например, метилентиоацетальная связь может быть введена за счет двойного замещения диiodметаном.

5

Аналогичным образом остатки цистеина, обозначенные как "C(*)", указывают на то, что их боковые цепи участвуют в образовании дисульфидной связи.

10 Концевые группы, присутствующие на N- и C-концах остова пептида, обозначены как Y1 и Y2 соответственно. Таким образом, Y1 связан с атомом азота N-концевой аминогруппы, и Y2 связан с C-концевым карбонильным атомом углерода.

Обозначением "Y1 = водород" (также обозначен как "H-" или "Hy-") указан атом водорода, соответствующий присутствию свободной первичной или вторичной аминогруппы на N-конце. Обозначением "Y1 = ацетил" ("Ac") указано присутствие N-
15 концевой вторичной ацетамидной группы.

Обозначением Y2 = "OH" или "NH₂" указано присутствие карбоксигруппы (COOH) или амидогруппы (CONH₂) на C-конце молекулы.

В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой водород или ацетил, и Y2 представляет собой NH₂.

20 В качестве альтернативы одна или обе группы Y1 и Y2 могут независимо представлять собой липофильную группу Φ, описанную в каком-либо другом месте данного описания.

Липофильные заместители

Аналоги компстатина могут нести липофильную группу, обозначенную как Φ.

25 Липофильная группа может быть ковалентно связана с N-концом и/или C концом молекулы, т. е. Y1 может представлять собой Φ (вместо H или Ac), и/или Y2 может представлять собой Φ (вместо OH или NH₂). Как правило, только один из Y1 и Y2 представляет собой липофильную группу Φ, прежде всего Y1.

30 Дополнительно или в качестве альтернативы липофильная группа может быть ковалентно связана с боковой цепью аминокислотного остатка в пределах аналога. Остаток может представлять собой часть R1, R2 или часть X1-X13 молекулы аналога компстатина. В случае части R2 может быть желательным, чтобы остаток представлял собой C-концевой остаток R2. В части молекулы аналога компстатина X1-X13 положение X11 может быть

особенно подходящим.

Как правило, липофильная группа Φ присоединена посредством ацильной группы. Поэтому модификацию можно назвать ацилированием, но ее также можно назвать
5 липидированием.

Липофильная группа включает в себя алкиленовую группу с длинной цепью, полученную из жирной кислоты, в данном документе называемую Z^1 и относящуюся к липофильному заместителю. Не ограничиваясь теорией, считается, что липофильный заместитель
10 связывает белки плазмы крови (например, альбумин) в кровотоке, защищая таким образом соединения, используемые в контексте настоящего изобретения, от ферментативной деградации и увеличивая таким образом период полужизни соединений. Липофильный заместитель также может модулировать эффективность соединения.

15 Z^1 может быть непосредственно присоединен к аминокислотной последовательности (включая удлинения R_1 и R_2 или Y_1) или посредством спейсера Z^2 , определенного в данном документе.

То есть Φ может представлять собой Z^1 - или Z^1 - Z^2 -.

20

Если Y_1 представляет собой Φ , Φ предпочтительно представляет собой Z^1 -.

Если липофильная группа Φ связана с аминокислотной боковой цепью (т. е. если Y_1 представляет собой водород или Ac), Φ может предпочтительно представлять собой Z^1 - Z^2 -

25

В определенных вариантах осуществления только одна аминокислотная боковая цепь конъюгирована с липофильным заместителем. В других вариантах осуществления каждая из двух аминокислотных боковых цепей конъюгирована с липофильным заместителем. В еще одних дополнительных вариантах осуществления каждая из трех или даже больше
30 аминокислотных боковых цепей конъюгирована с липофильным заместителем. Если соединение содержит два или более липофильных заместителя, они могут представлять собой одинаковые или разные заместители.

В определенных вариантах осуществления в молекуле присутствует только одна

липофильная группа Ф.

Термин "конъюгированный" используется в данном документе для описания ковалентного присоединения одного идентифицируемого химического фрагмента к другому и к структурным взаимосвязям между такими фрагментами. Его не следует рассматривать как подразумевающий какой-либо конкретный способ синтеза. Один или несколько спейсеров Z^2 , если они присутствуют, используются для обеспечения пространства между соединением и липофильным заместителем Z^1 .

- 10 Липофильный заместитель может быть присоединен к N-концевому атому азота, или к аминокислотной боковой цепи, или к спейсеру посредством сложного эфира, сложного сульфонильного эфира, сложного тиоэфира, амида или сульфонида. Соответственно, следует понимать, что липофильный заместитель может содержать ацильную группу, сульфонильную группу, атом N, атом O или атом S, который образует часть сложного эфира, сложного сульфонильного эфира, сложного тиоэфира, амида или сульфонида.

- Соответственно, ацильная группа в липофильном заместителе образует часть амида или сложного эфира с N-концевым атомом азота, или аминокислотной боковой цепью, или спейсером. Липофильный заместитель может включать углеводородную цепь, содержащую 10-24 атома углерода (C), например, 10-22 атома C, например, 10-20 атомов C. Предпочтительно она содержит по меньшей мере 11 атомов C, и предпочтительно она содержит 18 атомов C или меньше. Например, углеводородная цепь может содержать 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 атомов углерода. Углеводородная цепь может быть линейной или разветвленной и может быть насыщенной или ненасыщенной.

- 25 Углеводородная цепь может включать в себя фениленовый или пиперазиниленовый фрагмент по своей длине, как, например, показано ниже (где --- представляет собой точки присоединения в пределах цепи). Такие группы необходимо "считать" как 4 атома углерода при определении длины цепи.

30



Из обсуждения выше будет понятно, что углеводородная цепь может быть замещена фрагментом, который образует часть, присоединенную к аминокислотной боковой цепи или спейсеру, например, ацильной группой, сульфонильной группой, атомом N, атомом O или атомом S. Наиболее предпочтительно, чтобы углеводородная цепь была замещена ацильной группой, и, соответственно, углеводородная цепь может представлять собой часть алканоильной группы, например, додеканоильной, 2-бутилоктаноильной, тетрадеканоильной, гексадеканоильной, гептадеканоильной, октадеканоильной или эйкозаноильной группы. В качестве альтернативы группы Z^1 получены из длинноцепочечных насыщенных α,ω -дикарбоновых кислот формулы $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{12-22}-\text{COOH}$, предпочтительно из длинноцепочечных насыщенных α,ω -дикарбоновых кислот и четным числом атомов углерода в алифатической цепи.

То есть Z^1 может представлять собой $\text{A}-\text{C}_{12-22}\text{алкилен}-(\text{CO})-$, где A представляет собой H или $-\text{COOH}$, и где алкилен может быть линейным или разветвленным, и может быть насыщенным или ненасыщенным, и может необязательно включать в себя фениленовый или пиперазиниленовый фрагмент по своей длине.

Например, Z^1 может представлять собой:

- 20 додеканоил, т. е. $\text{H}-(\text{CH}_2)_{11}-(\text{CO})-$;
- тетрадеканоил, т. е. $\text{H}-(\text{CH}_2)_{13}-(\text{CO})-$;
- гексадеканоил, т. е. $\text{H}-(\text{CH}_2)_{15}-(\text{CO})-$;
- 13-карбокситридеканоил, т. е. $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{12}-(\text{CO})-$;
- 15-карбоксихептадеканоил, т. е. $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{14}-(\text{CO})-$;
- 25 17-карбоксихептадеканоил, т. е. $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-(\text{CO})-$;
- 19-карбоксихептадеканоил, т. е. $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-(\text{CO})-$, или
- 21-карбоксихептадеканоил, т. е. $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-(\text{CO})-$

Карбоновая кислота, если она присутствует, может быть заменена биоизостером, фосфатом или сульфонатом. Подходящие биоизостеры карбоновых кислот известны из уровня техники и включают тетразол, ацилсульфониламиды, ацилгидроксиламин и производные квадратной кислоты.

Как указано выше, липофильный заместитель Z^1 может быть конъюгирован с

аминокислотной боковой цепью или N-концевым атомом азота посредством одного или нескольких спейсеров Z^2 .

5 Спейсер, если он присутствует, присоединен к липофильному заместителю и к аминокислотной боковой цепи или N-концевому атому азота. Спейсер может быть присоединен к липофильному заместителю и к аминокислотной боковой цепи независимо посредством сложного эфира, сложного сульфонильного эфира, сложного тиоэфира, амида или сульфонамида. Соответственно, он может содержать два фрагмента, независимо выбранные из ацила, сульфонила, атома N, атома O или атома S. Спейсер 10 может состоять из линейной углеводородной цепи C_{1-10} или более предпочтительно линейной углеводородной цепи C_{1-5} . Кроме того спейсер может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкиламина, C_{1-6} алкилгидрокси и C_{1-6} алкилкарбоксокси.

15 Спейсер может представлять собой, например, остаток любой встречающейся в природе или не природной аминокислоты. Например, спейсер может представлять собой остаток Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, Glu, Asp, γ -Glu, β -Asp, ϵ -Lys, Asp, Ser, Thr, Dapa, Gaba, Aib, β -Ala (т. е. 3-аминопропаноил), 4-аминобутаноил, 5-аминопентаноил, 6-аминогексаноил, 7-аминогептаноил, 8-аминооктаноил, 9-аминононаноил, 10-аминодекананоил, 8-амино-3,6-диоксаоктаноил. В 20 определенных вариантах осуществления спейсер представляет собой остаток Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, β -Ala (т. е. 3-аминопропаноил), 4-аминобутаноил, 8-аминооктаноил или 8-амино-3,6-диоксаоктаноил (Peg3), 11-амино-3,6,9-триоксаундекановую кислоту (Peg4) или (пиперазин-1-ил)-карбоновую кислоту. В настоящем изобретении γ Glu и изоGlu 25 используются взаимозаменяемо.

Z^2 , соответственно, представляет собой последовательность из 1-6 остатков соединений, выбранных из γ Glu, β Asp, D, E, K, Orn, S, T, A, β Ala, G, P, V, L, I, Y, Q, N, Dapa, Gaba или Aib или их соответствующей D-формы, 5-аминопентаноила, 6-аминогексаноила, 7-аминогептаноила, 8-аминооктаноила, 9-аминононаноила и 10-аминодекананоила, 8-амино-3,6-диоксаоктановой кислоты (Peg3), 11-амино-3,6,9-триоксаундекановой кислоты (Peg4) или (пиперазин-1-ил)-карбоновой кислоты.

Например, Z^2 может представлять собой или может предусматривать:

[γ Glu];
[γ Glu][Peg3][Peg3]-;
[(пиперазин-1-ил)-ацетил][Peg3][Peg3];
[γ Glu]-G-[γ Glu];
5 [γ Glu]-K-[γ Glu];
[γ Glu]-KG-[γ Glu] или
[γ Glu]-G-[Peg3][γ Glu][Peg3].

Соответственно, Z^2 связан с каждой стороны посредством амидной связи. Можно
10 использовать другие подходящие связи с соответствующей заменой атомов; например,
предусмотрены сульфинамидные, сульфонамидные или сложноэфирные связи или амино,
эфирные или тиоэфирные связи.

То есть в некоторых аспектах липофильная группа Φ представляет собой Z^1 - или Z^1 - Z^2 -;
15 где

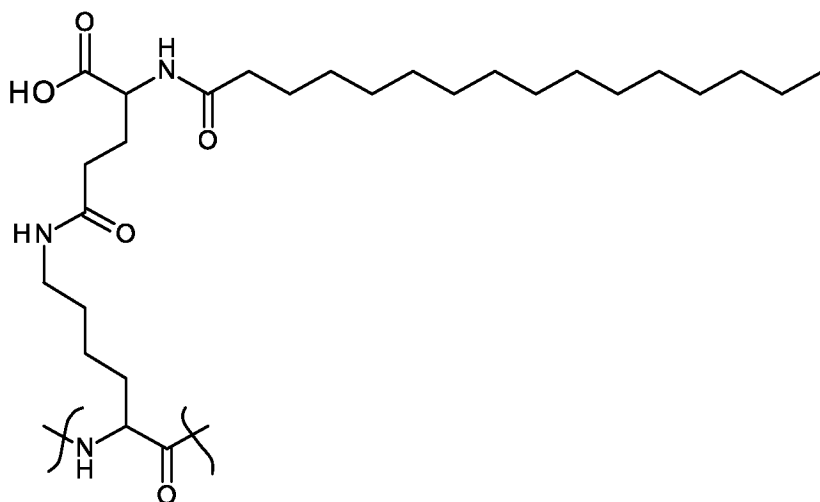
Z^1 представляет собой A-C₁₂₋₂₂алкилен-(CO)-;
где A представляет собой H или -COOH, и где алкилен может быть линейным или
разветвленным, и может быть насыщенным или ненасыщенным, и может необязательно
20 включать в себя фениленовый или пиперазиниленовый фрагмент по своей длине, и

Z^2 представляет собой последовательность из 1-6 остатков соединений, выбранных из γ -
Glu, β Asp,D, E, K, Orn, S, T, A, β -Ala, G, P, V, L, I, Y, Q, N, Dapa, Gaba или Aib или их
соответствующей D-формы, 5-аминопентаноила, 6-аминогексаноила, 7-аминогептаноила,
25 8-аминооктаноила, 9-аминононаноила и 10-аминодекананоила, 8-амино-3,6-
диоксаоктановой кислоты (Peg3), 11-амино-3,6,9-триоксаундекановой кислоты (Peg4) или
(пиперазин-1-ил)-карбоновой кислоты, например, линкер выбран из
[Glu],

[γ Glu][Peg3][Peg3]-;
30 [(пиперазин-1-ил)-ацетил][Peg3][Peg3];
[γ Glu]-G-[γ Glu];
[γ Glu]-K-[γ Glu];
[γ Glu]-KG-[γ Glu] и
[γ Glu]-G-[Peg3][γ Glu][Peg3].

- Аминокислотная боковая цепь, с которой конъюгирован липофильный заместитель, как правило включает карбоксильную, гидроксильную, тиольную, амидную группы или аминогруппу для образования сложного эфира, сложного сульфонильного эфира, сложного тиоэфира, амида или сульфонида со спейсером или липофильным заместителем. Амидная связь может быть особенно предпочтительной, поэтому аминокислота может представлять собой любую аминокислоту, содержащую аминогруппу в своей боковой цепи, хотя будет ясно, что рассматриваются боковые цепи, содержащие другие функциональные группы. Таким образом, например, боковая цепь аминокислоты может представлять собой боковую цепь остатка Glu, Lys или Ser. Например, она может представлять собой боковую цепь остатка Lys или Glu. Если две или более боковые цепи несут липофильный заместитель, они могут быть независимо выбраны из тех остатков.
- Как правило, аминокислотная боковая цепь представляет собой боковую цепь остатка Lys.

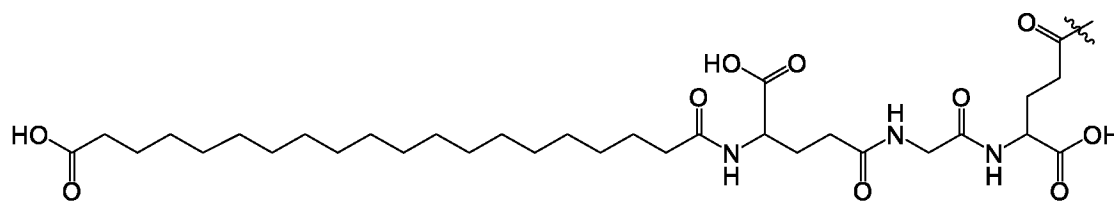
Пример липофильного заместителя, содержащего липофильный фрагмент Z^1 и спейсер Z^2 , показан в формуле ниже:



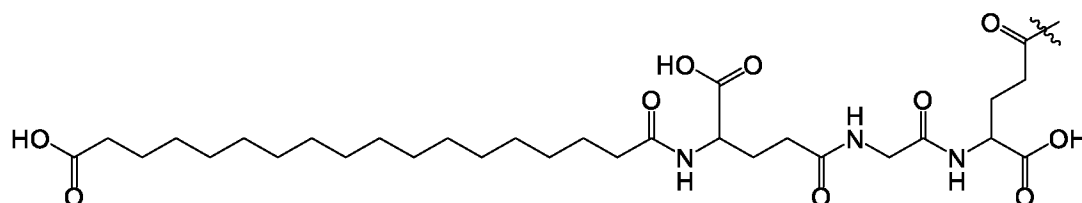
20

Иллюстративные структуры липофильных групп показаны ниже, где волнистой линией обозначена связь с пептидом (т. е. с аминокислотной боковой цепью):

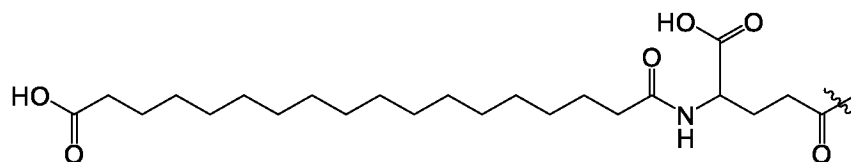
[19-карбоксихептадеcanoил][γ Glu]G[γ Glu]:



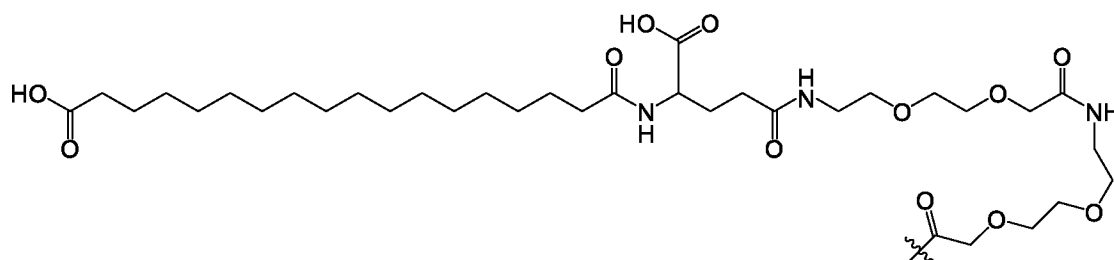
[17-карбоксихептадеcanoил][γ Glu]G[γ Glu]:



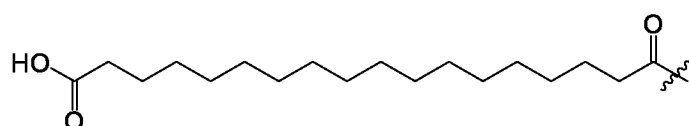
5 [17-карбоксихептадеcanoил][γ Glu]:



[17-карбоксихептадеcanoил][γ Glu][Peg3][Peg3]:



[17-карбоксихептадеcanoил]:



10

Различные термины, относящиеся к способам и другим аспектам, описанным в данном документе, используются по всему данному описанию и формуле изобретения. Таким терминам следует придавать их общепринятое значение в данной области техники, если не указано иное. Другие конкретно определенные термины необходимо истолковывать в соответствии с определением, предусмотренным в данном документе. Выражение "приблизительно", используемое в данном документе применительно к измеряемому значению, такому как количество, продолжительность во времени и т. п., означает охватывающий вариации $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 5\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 1\%$ и в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,1\%$

15

от указанного значения, поскольку такие вариации подходят для получения и применения раскрытых соединений и композиций.

Используемый в данном документе термин "полноразмерный компстатин" относится к пептиду из 27 аминокислот, характеризующемуся последовательностью IC(*)VVQDWGHHRC(*)TAGHMANLTSHASAI, где C(*) обозначает остаток цистеина, связанный дисульфидной связью. Как описано выше, усеченная форма полноразмерного компстатина, тридекапептид H-Phe¹-Cys²-Val³-Val⁴-Gln⁵-Asp⁶-Trp⁷-Gly⁸-His⁹-His¹⁰-Arg¹¹-Cys¹²-Thr¹³-NH₂, связанный дисульфидной связью между остатками цистеина в положениях 2 и 12, сохраняет активность полноразмерного пептида. Вариант с ацелированным N-концом данного тридекапептидного пептида называется в данном документе как "Ac-компстатин".

Термин "аналог компстатина" относится к модифицированному Ac-компстатину, содержащему одну или несколько замен природных и неприродных аминокислот или аналогов аминокислот, а также модификации в пределах различных аминокислот или между ними, что более подробно описано в данном документе. Аналог компстатина может содержать приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций относительно Ac-компстатина. Аналог компстатина может содержать 5, 6, 7, 8 или больше аминокислотных модификаций относительно Ac-компстатина. Аналог компстатина может содержать приблизительно 5, 6, 7 или 8 аминокислотных модификаций относительно Ac-компстатина.

Термин "аналог" часто используется в отношении рассматриваемого белка или пептида до того, как его подвергнут дополнительной химической модификации (дериватизации), и в частности ацилированию. Продукт, полученный в результате такой химической модификации (дериватизации), иногда называют "производным" или "ацилированным аналогом". Однако в контексте данной заявки термин "аналог" обозначает аналоги Ac-компстатина, а также (ацилированные) производные таких аналогов Ac-компстатина. Что касается положения аминокислот или аналогов в пределах Ac-компстатина или аналогов компстатина, положения пронумерованы от 1 (Phe в компстатине) до 13 (Thr в компстатине). Например, остаток Gly занимает "положение 8."

Термины "фармацевтически активный" и "биологически активный" относятся к способности соединений связывать C3 или его фрагменты и подавлять активацию комплемента. Биологические активности аналогов компстатина можно измерить посредством одного или нескольких из ряда анализов, известных из уровня техники, что

более подробно описано в данном документе.

Используемый в данном документе термин "L-аминокислота" относится к любым встречающимся в природе левовращающим альфа-аминокислотам, обычно присутствующим в белках, или к сложным алкильным эфирам этих альфа-аминокислот.

5 Термин "D-аминокислота" относится к правовращающим альфа-аминокислотам. Если не указано иное, все аминокислоты, упомянутые в данном документе, представляют собой L-аминокислоты.

10 Термины "гидрофобный" или "неполярный" используются в данном документе синонимично и относятся к любому меж- или внутримолекулярному взаимодействию, не характеризующемуся диполем.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано посредством получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли, образованные 15 минеральными или органическими кислотами и основными остатками, такими как амины; щелочами или органическими солями и кислыми остатками, такими как карбоновые кислоты, и т. п. Таким образом, термин "соль присоединения кислоты" относится к соответствующему производному, представляющему собой соль исходного соединения, которая была получена посредством присоединения кислоты. Фармацевтически 20 приемлемые соли включают традиционные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, полученные, например, из неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные соли включают без ограничения соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т. п., и соли, полученные из органических кислот, 25 таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая и т. п. Определенные кислые или основные 30 соединения могут существовать в виде цвиттер-ионов. Все формы соединений, включая свободную кислоту, свободное основание и цвиттер-ионы, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

Аналоги компстатина

Компстатин был впервые идентифицирован как пептид из 27 аминокислот и он был первым ингибитором комплемента, полученным не из организма хозяина, который, как было показано, способен к блокированию всех трех путей активации (Sahu et al., 1996, J. Immunol., 157: 884-91; патент США №: 6319897). Компстатин можно подвергнуть усечению до пептида из 13 аминокислот без потери активности. Однако попытки подвергнуть данный пептид дополнительному усечению приводили к потере активности. Последовательность усеченного до 13 аминокислот (или "коровая часть") пептида компстатина представляет собой H-Ile¹-Cys²-Val³-Val⁴-Gln⁵-Asp⁶-Trp⁷-Gly⁸-His⁹-His¹⁰-Arg¹¹-Cys¹²-Thr¹³-NH₂ где Cys² и Cys¹² связаны дисульфидной связью. Данный циклический тридекапептид связывается с C3 (и фрагментами C3), подавляя таким образом активацию нижележащего каскада комплемента и предотвращая расщепление нативного C3 посредством C3-конвертаз. Его ингибирующая эффективность была подтверждена рядом исследований с применением экспериментальных моделей, которые указывали на его перспективность в качестве терапевтического средства (Fiane et al, 1999a, Xenotransplantation, 6: 52-65; Fiane et al., 1999b, Transplant Proc., 31:934-935; Nilsson et al., 1998, Blood, 92: 1661-1667; Ricklin & Lambris, 2008, Adv. Exp. Med. Biol., 632: 273-292; Schmidt et al., 2003, J. Biomed. Mater. Res., A66: 491-499; Soulika et al., 2000, Clin. Immunol., 96: 212-221).

Постепенная оптимизация пептида-компстатина из 13 аминокислот привела к получению аналогов с улучшенной биологической активностью (Ricklin & Lambris, 2008, выше; WO 2004/026328; WO 2007/062249, WO 2013/036778, WO 2014/100407). В исследованиях взаимосвязи «структура-активность» была идентифицирована циклическая природа пептида-компстатина и присутствие как β-изгиба, так и гидрофобного кластера в качестве ключевых характеристик молекулы (Morikis et al., 1998, Protein Sci., 7: 619-627; WO 99/13899; Morikis et al., 2002, J. Biol. Chem., 277:14942-14953; Ricklin & Lambris, 2008, выше). Было обнаружено, что гидрофобные остатки в положениях 4 и 7 являются особенно важными, и их модификация неприродными аминокислотами привела к получению аналога с активностью, которая в 264 раза превышает активность исходного пептида-компстатина (Katragadda et al., 2006, J. Med. Chem., 49: 4616-4622; WO 2007/062249). Дополнительные попытки оптимизации компстатина для применения в лечении нарушений со стороны органов зрения описаны в WO 2007/044668.

В то время как предыдущие стадии оптимизации были основаны на исследованиях с применением комбинаторного скрининга, определения структуры в растворе и

компьютерных моделей (Chiu et al., 2008, Chem. Biol. Drug Des., 72: 249-256; Mulakala et al., 2007, Bioorg. Med. Chem., 15: 1638-1644; Ricklin & Lambris, 2008, выше), публикация структуры сокристалла компстатина в комплексе с фрагментом комплемента C3c (Janssen et al., 2007, J. Biol. Chem., 282: 29241-29247; WO 2008/153963) предоставила основу для

5 начала рациональной оптимизации. Кристаллическая структура позволяет выявить небольшой сайт связывания в области контакта с макроглобулиновыми (MG) доменами 4 и 5 C3c и демонстрирует, что 9 из 13 аминокислот непосредственно вовлечены в

10 связывание либо посредством водородных связей, либо посредством гидрофобных взаимодействий. По сравнению со структурой пептида-компстатина в растворе (Morikis et al., 1998, выше) связанная форма компстатина проявляла конформационное изменение со сдвигом положения β -изгиба с остатков 5-8 до остатков 8-11 (Janssen et al., 2007, выше; WO 2008/153963).

Ас-компстатин, пептид с ацетилированным N-конца из 13 аминокислот, связывается с C3 и предотвращает расщепление, опосредованное C3-конвертазой. С момента его

15 обнаружения посредством фагового дисплея была выполнена модификация последовательности Ас-компстатина из 13-аминокислот с целью поиска аналогов с повышенной биологической активностью. Однако в коровой последовательности между двумя остатками цистеина в положениях 2 и 12 с использованием экспериментов по

20 аланин-сканирующему мутагенезу ранее были получены аналоги, демонстрирующие лишь умеренные улучшения биологической активности с допустимыми небольшими модификациями. Модификации предусматривают замену валина в положении 4 на триптофан или аналог триптофана, что приводит к повышению биологической

активности, и замену гистидина в положении 9 на аланин или его аналоги.

Попытки осуществления модификации остатка валина в положении 3 посредством его

25 замены на глицин, аланин, D-валин или лейцин, приводят к повышению биологической активности. В отличие от этих результатов, наши исследования показали, что замена валина на изолейцин хорошо переносится и обеспечивает улучшение биологической активности.

Не ограничиваясь определенной теорией, данную модификацию можно комбинировать с

30 введением одной или нескольких полярных или заряженных аминокислот в коровую последовательность, и ее можно использовать в качестве подхода для повышения способности пептидов компстатина к сольубилизации. Например, глутаминовая кислота или серин в положении 9 могут быть особенно подходящими для комбинации с изолейцином 3, хотя они могут приводить к снижению активности в комбинации с

валином 3. Данные наблюдения коррелируют с улучшенным связыванием с C3 согласно данным, полученным посредством анализа на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

5 Кроме того, эти изменения можно легко комбинировать с другими модификациями в коровой последовательности аналогов компстатина и с добавлением N- и C-концевых последовательностей, например, для улучшения растворимости пептидов компстатина, например, при более высоких концентрациях.

10 Аналоги компстатина, описанные в данном документе, обычно характеризуются более высокой активностью, чем Ac-компстатин, например, в по меньшей мере 10 раз более высокой активностью, в по меньшей мере 20 раз более высокой активностью, в по меньшей мере 30 раз более высокой активностью, чем Ac-компстатин. В других вариантах осуществления аналоги характеризуются в по меньшей мере 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 раз более высокой активностью или еще более высокой активностью,
15 чем Ac-компстатин согласно результатам сравнения, полученным с применением анализов, описанных в разделе "Примеры".

Соединение, которое содержит Ile в положении X3, может обладать большей активностью, чем идентичное в остальном соединение, содержащее валин в положении X3, то есть в положении, соответствующем Val3 компстатина.

20 Аналоги компстатина способны к связыванию с C3 и/или C3b и подавлению активации каскада комплемента, в частности, нижележащего по отношению к C3, например, посредством подавления расщепления C3 посредством C3-конвертаз.

Как правило, аналоги компстатина также способны к подавлению гемолиза, вызываемого комплементом. Гемолиз, вызываемый комплементом, обычно оценивают (в "анализе
25 гемолиза") посредством приведения в контакт сыворотки крови, полученной от первого вида млекопитающего (например, сыворотки крови человека), с эритроцитами (красными клетками крови; RBC), полученными от второго вида млекопитающего (например, овцы или любого другого подходящего вида), как правило, в присутствии иммуноглобулина млекопитающего, способного к связыванию с эритроцитами. Комплемент в сыворотке
30 крови активируется иммуноглобулином, связавшимся с клетками, что приводит к лизису эритроцитов, т. е. гемолизу. Иммуноглобулин может быть получен от первого вида или может быть получен от третьего вида млекопитающего, если он способен к активации комплемента, полученного от первого вида.

Как правило, в таком анализе тестируемое соединение предварительно инкубируют с сывороткой крови до приведения сыворотки крови в контакт с эритроцитами. Эритроциты также можно предварительно инкубировать с иммуноглобулином до приведения в контакт с сывороткой крови.

- 5 В разделе "Примеры" ниже сыворотку крови человека предварительно инкубируют с тестируемым соединением, и эритроциты овцы предварительно инкубируют с антисывороткой кролика против эритроцитов овцы до объединения сыворотки крови с эритроцитами.

10 Таким образом, активность аналогов компстатина может быть определена на основании одной или нескольких биологических активностей, выбранных из (1) связывания с белком C3, (2) связывания с белком C3b, (3) подавления расщепления нативного C3 посредством C3-конвертаз и (4) подавления активации системы комплемента.

15 Аналог компстатина, описанный в данном документе, может связывать C3 или C3b с более высокой аффинностью, чем у компстатина. Например, они могут характеризоваться Kd в по меньшей мере 10 раз ниже, в по меньшей мере 20 раз ниже или в по меньшей мере 30 раз ниже, чем у Ac-компстатина, например, в по меньшей мере 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140 или 150 раз ниже, чем у Ac-компстатина. Kd можно определить, например, посредством анализа на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR), например, с применением анализа, описанного в примере 3.

20 Аналог компстатина, описанный в данном документе, как правило, связывает C3 или C3b с более высокой аффинностью (т. е. с более низкой Kd), чем в остальном идентичное соединение, содержащее валин вместо изолейцина в положении, соответствующем Val3 у компстатина.

25 Аналог компстатина, описанный в данном документе, может характеризоваться более высокой способностью к подавлению гемолиза, чем Ac-компстатин. Например, он может подавлять гемолиз с IC₅₀ в по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз или по меньшей мере 30 раз ниже, чем у Ac-компстатина, например, в по меньшей мере 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 раз ниже, чем у Ac-компстатина.

30 Аналог компстатина, содержащий изолейцин в положении 3, как правило, характеризуется более высокой способностью к подавлению гемолиза (т. е. более низкой IC₅₀), чем в остальном идентичное соединение, содержащее валин вместо изолейцина в положении, соответствующем Val3 у компстатина.

Предпочтительно эффект *in vitro* у соединений, описанных в данном документе, оценивают посредством измерения их подавляющего эффекта в отношении классического пути активации комплемента в анализе гемолиза, например, с применением анализа, описанного в примере 2.

- 5 Аналоги компстатина с ацилированием могут характеризоваться более низкой абсолютной активностью, чем в остальном идентичное соединение без ацилирования, но характеризуются дополнительными преимуществами, включая удлиненный период полувыведения *in vivo*, что может компенсировать любое заметное снижение абсолютной активности.

10 Синтез аналогов компстатина

Аналоги компстатина, описанные в данном документе, могут быть синтезированы, например, с помощью методики на основе твердофазного или жидкофазного синтеза пептидов. В данном контексте можно сослаться на WO 98/11125 и среди множества других Fields, G.B. et al., 2002, "Principles and practice of solid-phase peptide synthesis". В Synthetic Peptides (2-е издание) и в разделе "Примеры" в данном документе.

- 15 Аналог компстатина, описанный в данном документе, может быть синтезирован или получен несколькими способами, включая, например, способ, включающий (а) синтез аналогов компстатина с помощью методики на основе твердофазного или жидкофазного синтеза пептидов и выделение синтезированных аналогов компстатина, полученных таким способом; или (b) осуществление экспрессии последовательности пептида-предшественника из конструкции на основе нуклеиновой кислоты, которая кодирует пептид-предшественник, выделение продукта экспрессии и модификацию пептида-предшественника с получением аналога компстатина.

- 20 Пептид-предшественник можно модифицировать посредством введения одной или нескольких непротеиногенных аминокислот, например, Aib, Orn, Dap, 1-Me-Trp, 1-Nal, 2-Nal, Sar, γ Glu или Dab, или посредством введения соответствующих концевых групп Y1 и/или Y2.

- Экспрессию, как правило, выполняют с нуклеиновой кислоты, кодирующей пептид-предшественник, что можно осуществлять в клеточной или бесклеточной системе экспрессии, содержащей такую нуклеиновую кислоту.

30 Для экспрессии рекомбинантного пептида фрагменты нуклеиновой кислоты, кодирующие пептид-предшественник, обычно встраивают в подходящие векторы с образованием клонирующих векторов или векторов экспрессии. В зависимости от цели и типа применения векторы могут быть представлены в форме плазмид, фагов, космид,

минихромосом или вируса, но также важным вектором является "голая" ДНК, которая лишь временно экспрессируется в определенных клетках. Предпочтительные клонирующие векторы и векторы экспрессии (плазмидные векторы) способны к автономной репликации, обеспечивая таким образом большие количества копий для целей экспрессии на высоком уровне или репликации на высоком уровне для последующего клонирования.

Обычно вектор экспрессии может содержать один или несколько из следующих элементов: промотор, управляющий экспрессией нуклеиновой кислоты, необязательно последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую лидерный пептид, обеспечивающий секрецию (во внеклеточную фазу или, если применимо, в периплазму); фрагмент нуклеиновой кислоты, кодирующий пептид, и необязательно терминатор. Векторы могут содержать дополнительные элементы, такие как, например, селективируемые маркеры и точки начала репликации. При работе с векторами экспрессии в штаммах-продуцентах или линиях клеток может быть предпочтительно, чтобы вектор был способен к интеграции в геном клетки-хозяина. Специалисту в данной области техники известны подходящие векторы, и он способен сконструировать их в соответствии со своими конкретными требованиями.

Векторы можно использовать для трансформации клеток-хозяев с получением пептида. Такие трансформированные клетки могут представлять собой культивируемые клетки или линии клеток, используемые для размножения фрагментов нуклеиновой кислоты и векторов и/или используемые для рекомбинантного получения пептидов.

Предпочтительно трансформированные клетки представляют собой микроорганизмы, такие как бактерии [такие как виды рода *Escherichia* (например, *E. coli*), *Bacillus* (например, *Bacillus subtilis*), *Salmonella* или *Mycobacterium* (предпочтительно непатогенные, например, BCG *M. bovis*), дрожжи (например, *Saccharomyces cerevisiae* и *Pichia pastoris*) и простейшие. В качестве альтернативы трансформированные клетки могут быть получены из многоклеточного организма, например, они могут представлять собой клетку гриба, клетку насекомого, клетку водоросли, клетку растения или клетку животного, такую как клетка млекопитающего. Для целей клонирования и/или оптимизации экспрессии предпочтительно, чтобы трансформированная клетка была способна к репликации нуклеиновой кислоты. Клетки, экспрессирующие фрагмент нуклеиновой кислоты, можно использовать для мелкомасштабного или крупномасштабного получения пептидов.

При продуцировании пептида с помощью трансформированных клеток удобно, хотя и необязательно, чтобы продукт экспрессии секретировался в культуральную среду.

Медицинские показания

5 В широком аспекте в данном документе описаны аналоги компстатина для применения в качестве лекарственного препарата или для применения в терапии.

Аналоги компстатина, описанные в данном документе, характеризуются биологическими активностями связывания с белком C3 и/или подавления активации комплемента. Как правило, аналоги компстатина, описанные в данном документе, можно использовать для лечения или предупреждения патологических состояний, ассоциированных с избыточной или нежелательной активацией системы комплемента. Комплемент может быть активирован посредством трех различных путей: классического, лектинового и альтернативного. Ключевым процессом активации, общим для всех трех путей, является протеолитическое расщепление посредством C3-конвертазы центрального белка системы комплемента C3 на продукты его активации – C3a и C3b. Образование этих фрагментов приводит к опсонизации патогенных клеток с помощью C3b и iC3b, процесса, который делает их восприимчивыми к фагоцитозу или клиренсу, а также к активации иммунных клеток через взаимодействие с рецепторами системы комплемента (Markiewski & Lambris, 2007, Am. J. Pathol., 171: 715-727). Прикрепление C3b к клеткам-мишеням также индуцирует образование новых конвертазных комплексов и таким образом инициирует петлю самоусиления. Группа плазменных белков и белков, связанных с клеточной поверхностью, точно регулирует активацию комплемента для предотвращения атаки клеток-хозяев организма собственным каскадом комплемента. Циклический тридекапептид из 13 аминокислот, используемый в качестве эталонной конструкции для конструирования аналогов компстатина, описанных в данном документе, подавляет активацию комплемента посредством связывания с C3 и/или C3b, за счет чего предотвращается расщепление нативного C3 посредством C3-конвертаз. Биологическая активность аналогов компстатина, описанных в данном документе, может быть определена *in vitro* посредством измерения, например, их подавляющего эффекта в отношении классического пути активации комплемента в анализе гемолиза, например, с применением протокола, изложенного в разделе "Примеры" ниже.

30 Избыточная активация или ненадлежащая регуляция комплемента может привести к ряду патологических состояний, начиная от аутоиммунных и заканчивая воспалительными заболеваниями (Holers, 2003, Clin. Immunol., 107: 140-51; Markiewski & Lambris, 2007, выше; Ricklin & Lambris, 2007, Nat. Biotechnol., 25: 1265-75; Sahu et al., 2000, J. Immunol.,

165: 2491-9). Такие патологические состояния предусматривают: (1) подавление активации комплемента в качестве вспомогательного лечения заболеваний или патологических состояний, включая возрастную макулярную дегенерацию, болезнь Штаргардта, периодонтит, диабетическую ретинопатию, глаукому, увеит, ревматоидный артрит, повреждение спинного мозга, инсульт, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рак и респираторные нарушения, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), аллергическое воспаление, эмфизема, бронхит, бронхоэктаз, муковисцидоз, туберкулез, пневмония, респираторный дистресс-синдром (RDS у новорожденных и взрослых), ринит и синусит; бактериальные инфекции, такие как сепсис, ишемическое и реперфузионное повреждение различных тканей, инфаркт миокарда, анафилаксию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, аутоиммунные гемолитические анемии, псориаз, гнойный гидраденит, миастению гравис, системную красную волчанку, синдром CHAPLE, С3-гломерулопатию, IgA-нефропатию, атипичный гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона, язвенный колит, антифосфолипидный синдром, или (2) подавление активации комплемента, которая происходит в ходе трансплантации клетки или цельного органа или при использовании искусственных органов или имплантатов (например, посредством нанесения покрытия на основе пептида по настоящему изобретению на клетки, органы, искусственные органы или имплантаты или иной их обработки пептидом по настоящему изобретению), или (3) подавление активации комплемента, которая происходит в ходе экстракорпорального шунтирования физиологических жидкостей (крови, мочи) (например, посредством нанесения покрытия на основе аналога компстатина, описанного в данном документе, на трубки, по которым осуществляется шунтированием жидкости).

Фармацевтические композиции и введение

В данном документе описаны композиции, содержащие аналог компстатина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с носителем. В одном варианте осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию, и носитель представляет собой фармацевтически приемлемый носитель. Также в данном документе описаны фармацевтические композиции, содержащие аналог компстатина или его соль и/или сольват вместе с носителем, вспомогательным веществом или средой-носителем. Соответственно, аналог компстатина или его соли или сольваты, особенно его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты, могут быть составлены в виде композиций или фармацевтических композиций, полученных для хранения или введения

и содержащих терапевтически эффективное количество аналога компстатина или его соли или сольвата.

Подходящие соли, образованные с основаниями, предусматривают соли металлов, такие как соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов.

- 5 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой композицию, в которой аналог компстатина находится в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Специалисту в области медицины будет очевидно, что "терапевтически эффективное количество" соединения, представляющего собой аналог компстатина, или

- 10 фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от, помимо прочего, возраста, веса и/или пола субъекта (пациента), подлежащего лечению. Другие факторы, которые могут иметь значение, включают физические характеристики конкретного рассматриваемого пациента, рацион пациента, тип любой сопутствующей лекарственной терапии, конкретное (конкретные) применяемое (применяемые) соединение (соединения),
- 15 конкретный способ введения, требуемый (требуемые) фармакологический (фармакологические) эффект (эффекты) и конкретное показание для терапии. Поскольку эти факторы и их взаимосвязь при определении данного количества известны в области медицины, определение терапевтически эффективных уровней дозировки, количества, необходимого для достижения требуемого результата лечения, и/или предупреждения,
- 20 и/или устранения мальабсорбции, и/или воспаления низкой степени, описанных в данном документе, а также других медицинских показаний, раскрытых в данном документе, будет находиться в пределах компетенции специалиста в данной области техники.

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, которое снижает проявление симптомов указанного

- 25 патологического состояния или патологии и нормализует физиологические реакции у индивидуума с данными патологическим состоянием или патологией. Снижение проявления симптомов или нормализация физиологических реакций могут быть определены с применением способов, общепринятых в данной области техники, и могут варьироваться в зависимости от данных патологического состояния или патологии. В
- 30 одном аспекте терапевтически эффективное количество одного или нескольких аналогов компстатина или фармацевтических композиций на его основе представляет собой количество, которое восстанавливает поддающийся измерению физиологический показатель до фактически того же значения (предпочтительно в пределах 30%, более предпочтительно в пределах 20% и еще более предпочтительно в пределах 10% от

значения) показателя у индивидуума без рассматриваемых патологического состояния или патологии.

В одном варианте осуществления введение соединения или фармацевтической композиции начинают с более низких уровней дозировки, при этом уровни дозировки
5 повышают до тех пор, пока не будет достигнут требуемый эффект предупреждения/лечения соответствующего медицинского показания. Это определяет терапевтически эффективное количество. В случае описанных в данном документе аналогов компстатина отдельно или в виде части фармацевтической композиции такие дозы активного аналога компстатина для человека могут составлять от приблизительно
10 0,01 пмоль/кг до 500 мкмоль/кг веса тела, от приблизительно 0,01 пмоль/кг до 300 мкмоль/кг веса тела, от 0,01 пмоль/кг до 100 мкмоль/кг веса тела, от 0,1 пмоль/кг до 50 мкмоль/кг веса тела, от 1 пмоль/кг до 10 мкмоль/кг веса тела, от 5 пмоль/кг до 5 мкмоль/кг веса тела, от 10 пмоль/кг до 1 мкмоль/кг веса тела, от 50 пмоль/кг до 0,1 мкмоль/кг веса тела, от 100 пмоль/кг до 0,01 мкмоль/кг веса тела, от 0,001 мкмоль/кг
15 до 0,5 мкмоль/кг веса тела, от 0,05 мкмоль/кг до 0,1 мкмоль/кг веса тела.

Терапевтические дозы и схема, наиболее подходящие для лечения пациента, конечно будут варьироваться в зависимости от заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, и в соответствии с весом пациента и другими показателями. Не
ограничиваясь какой-либо определенной теорией, ожидается, что дозы в диапазоне мг/кг
20 и более короткая или длительная продолжительность или частота лечения могут приводить к достижению терапевтически полезных результатов, таких как статистически значимое подавление альтернативного и классического путей активации комплемента. Размеры доз и схема введения доз, наиболее подходящие для применения у человека, могут быть определены по результатам, полученным способами, известными в данной
25 области техники или описанными в данном документе, и могут быть подтверждены в надлежащим образом спланированных клинических испытаниях.

Эффективные дозировка и протокол лечения могут быть определены посредством традиционных способов, начиная с низкой дозы у лабораторных животных и затем
повышая дозировку при мониторинге эффектов, а также систематически варьируя режим
30 дозирования. Множество факторов могут быть приняты во внимание лечащим врачом при определении оптимальной дозировки для указанного субъекта.

Для местной доставки в глаз фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в изотоническом стерильном солевом растворе или воде с доведенным рН с консервантом, таким как хлорид бензалкония, или без него. В качестве альтернативы для

вариантов применения в офтальмологии фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин, или в виде глазных капель. Способы местного введения в глаз включают, например, хориоидальную инъекцию, трансклеральную инъекцию или наложение склерального пластыря, селективную артериальную катетеризацию, применение глазных капель или глазных мазей, внутриглазное введение, включая трансретинальную, субконъюнктивальную бульбарную, внутривенную инъекции, супрахориоидальную инъекцию, субтеноновую инъекцию, инъекцию в склеральный карман и склеральную инъекцию при венесекции, введение посредством осмотического насоса и т. п. В качестве альтернативы композицию (композиции) также можно вводить интраваскулярно, например, внутривенно (в/в) или внутриартериально. При хориоидальной инъекции и применении склерального пластыря лечащий врач использует местный доступ к глазу после начала подходящей анестезии, включающей обезболивающие средства и офтальмоплегические средства. Иглу, содержащую терапевтическое соединение, направляют в хориоидальную оболочку или склеру субъекта и вводят в стерильных условиях. Когда игла находится в правильном положении, соединение вводится в хориоидальную оболочку или склеру или в обе из них. При применении любого из этих способов лечащий врач может выбрать состав с замедленным высвобождением или состав длительного действия. Таким образом, процедуру можно повторять только один раз в несколько месяцев или несколько лет в зависимости от переносимости субъектом лечения и ответа субъекта. Описанные соединения характеризуются особенно благоприятными свойствами, обусловленными их специфическими аминокислотными последовательностями и/или ацилированием. Они имеют остатки цистеина, связанные дисульфидными связями в положениях, соответствующих положениям 2 и 12 у компстатина. Считается, что сходные или в остальном идентичные соединения, содержащие тиозфирные связи, будут характеризоваться сходными благоприятными свойствами и/или будут демонстрировать улучшенную стабильность, такую как химическая стабильность (устойчивость к деградации) или физическая стабильность (устойчивость к агрегации). Следующие примеры представлены для более подробного описания варианта осуществления. Они предназначены для иллюстрации, а не для ограничения области настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез аналогов компстатина

Общий синтез пептидов

Перечень аббревиатур и поставщиков			
Аббре	ви	Название	Бренд/поставщик
атура			
Смолы			
		TentaGel™ SRAM	Rapp Polymere
Аминокислоты			
		Псевдопролины (например, YS, FS, FT)	Jupiter Bioscience Ltd.
		Fmoc-L-Aaa-OH	Senn Chemicals AG
Реагенты для сочетания			
	Охума Pure	Этилцианоглиоксилат-2-оксим	Chem Impex international
	DIC	Диизопропилкарбодиимид	Fluka/Sigma Aldrich Co.
	HATU	N-оксид гексафторфосфата N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанамина	ChemPep Inc.
	HOBT	Гидроксibenзотриазол	Sigma-Aldrich Co.
Растворители и реагенты			
	Вос ₂ O	Ди-трет-бутилпирокарбонат	Advanced ChemTech
	DCM	Дихлорметан	Prolabo (VWR)
	DIPEA	Диизопропилэтиламин	Fluka/Sigma Aldrich Co.

	DMF	N,N-диметилформамид	Taminco
	Et ₂ O	Диэтиловый эфир	Prolabo (VWR)
	EtOH	Этанол	CCS Healthcare AB
	HCOOH	Муравьиная кислота (для HPLC)	Sigma-Aldrich Co.
	H ₂ O	Вода, вода Milli-Q	Millipore
	MeCN	Ацетонитрил (HPLC)	Sigma-Aldrich Co.
	NMP	N-метилпирролидон	Sigma-Aldrich Co.
		Пиперидин	Jubliant Life Sciences Ltd.
	TFA	Трифторуксусная кислота (HPLC)	Chemicals Raw Materials Ltd.
	TIS	Триизопропилсилан	Sigma-Aldrich Co.
	DODT	2,2'-(этилендиокси)диэтантол	Sigma-Aldrich Co
Другое	MeOH	Метанол	Sigma-Aldrich Co.
	I ₂	Аскорбиновая кислота Йод	Sigma-Aldrich Co. Sigma-Aldrich Co
	I ₂ CH ₂	Диодметан	Sigma-Aldrich Co

Аппарат и стратегия синтеза

Пептиды синтезировали партиями в синтезаторе пептидов, таком как CEM Liberty Peptide Synthesizer или Symphony X Synthesizer, согласно процедурам твердофазного синтеза пептидов с применением 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc) в качестве защитной группы для N-α-амино и подходящих стандартных защитных групп для функциональных боковых групп.

Использовали смолы на основе полимерной подложки, такие как, например, TentaGelTM. В синтезатор загружали смолу, которая перед использованием была подвергнута набуханию в DMF.

10 Сочетание

CEM Liberty Peptide Synthesizer

Раствор Fmoc-защищенной аминокислоты (4 экв.) добавляли к смоле вместе с раствором реагента для сочетания (4 экв.) и раствором основания (8 экв.). Смесь подвергали реакции сочетания либо посредством нагревания в микроволновом блоке до 70-75°C в течение 5

минут, либо подвергали реакции сочетания без нагревания в течение 60 минут. В ходе реакции сочетания смесь барботировали азотом.

Symphony X Synthesizer

5 Растворы для реакции сочетания переносили в реакционные сосуды в следующем порядке: аминокислота (4 экв.), HATU (4 экв.) и DIPEA (8 экв.). Время сочетания составляло 10 мин при комнатной температуре (к. т.), если не указано иное. Смолу промывали с помощью DMF (5 x 0,5 мин). В случае повторных процедур сочетания время сочетания во всех случаях составляло 45 мин при к. т.

Удаление защитной группы

10 *CEM Liberty Peptide Synthesizer*

Защитную группу Fmoc удаляли с применением пиперидина в DMF или других подходящих растворителей. Раствор для удаления защитной группы добавляли в реакционный сосуд и смесь нагревали в течение 30 сек до достижения примерно 40°C. Реакционный сосуд опорожняли, добавляли свежий раствор для удаления защитной

15 группы и последовательно нагревали до 70-75°C в течение 3 мин. После опорожнения реакционного сосуда смолу промывали с помощью DMF или других подходящих растворителей.

Symphony X Synthesizer

Удаление защитной группы Fmoc выполняли в течение 2,5 мин с применением 40% пиперидина в DMF и повторяли с применением тех же условий. Смолу промывали с

20 помощью DMF (5 x 0,5 мин).

Ацилирование боковых цепей

Fmoc-Lys(Dde)-OH или альтернативно другую аминокислоту с ортогональной защитной группой боковой цепи вводили в положение для ацилирования (липидирования боковых

25 цепей). N-конец линейного пептида был защищен посредством Ac или Boc. Пока пептид оставался присоединенным к смоле, защитную группу ортогональной боковой цепи селективно отщепляли с применением свежеприготовленного гидразин-гидрата (2-4%) в NMP в течение 2 x 15 мин. Затем незащищенную боковую цепь лизина удлиняли с применением стандартных условий сочетания и удаления защитной группы Fmoc с

30 требуемого структурного блока. Фрагмент для липидирования подвергали сочетанию на последней стадии.

Расщепление

Высушенную смолу с пептидом обрабатывали с помощью TFA и подходящих поглотителей в течение примерно 2 часов. Объем фильтрата уменьшали и неочищенный

пептид осаждали после добавления диэтилэфира. Осадок с неочищенным пептидом промывали несколько раз диэтилэфиром и в завершении высушивали.

Очистка неочищенного пептида посредством HPLC

5 Неочищенный пептид очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с применением традиционного аппарата для HPLC, такого как Gilson GX-281 с комбинацией насосов 331/332, предназначенного для использования бинарного градиента, оснащенного такой колонкой, как Gemini NX 5u C18 110A размером 5 x 25 см, и коллектором фракций, с применением скорости потока 20-40 мл/мин с подходящим градиентом буфера А (0,1% муравьиная кислота, водн.) или А (0,1% TFA, водн.) и буфера В (0,1% муравьиная кислота, 90% MeCN, водн.) или В (0,1% TFA, 90% MeCN, водн.).
10 Фракции анализировали посредством аналитической HPLC и MS и отобранные фракции объединяли и лиофилизировали. Характеристики конечного продукта определяли посредством HPLC и MS.

Образование метилентиоацетата S-CH₂-S

15 После очистки и лиофилизации неочищенного линейного пептида пептид повторно растворяли в воде и ацетонитриле с получением прозрачного раствора. Концентрацию раствора пептида поддерживали на уровне прим. 5-6 мг/мл в зависимости от способности пептидов к растворению. Реакцию выполняли в закрытом контейнере, чтобы свести к минимуму нежелательное окисление воздухом. Раствор пептида перемешивали, при этом
20 к раствору пептида добавляли диодметан (прим. 20-30 экв.) и DIPEA (20 экв.). Через 2-5 часов реакцию завершали и pH реакционной смеси доводили с помощью TFA до pH 3. Раствор пептида разбавляли водой перед очисткой посредством препаративной HPLC.

Аналитическая HPLC

Итоговую чистоту определяли с помощью прибора для аналитической HPLC (Agilent
25 серии 1100/1200), оснащенного автодозатором, дегазатором, проточной кюветой объемом 20 мкл и программным обеспечением Chromeleon. HPLC выполняли при скорости потока 1,2 мл/мин при 40°C с применением колонки для аналитической хроматографии, такой как колонка Kinetex, 2,6 мкм, XB-C18, 100A, 100 X 8,6 мм. Соединение выявляли и количественно оценивали при 215 нм. Буферы А (0.1% TFA, водн.) и буфер В (0,1% TFA,
30 90% MeCN, водн.).

Масс-спектрометрия

Заключительный MS-анализ осуществляли на традиционном приборе для масс-спектрометрии, например, Waters Xevo G2 TOF, оснащенном источником ионизации электрораспылением с калибровкой фиксированной массы, и программным обеспечением

MassLynx. Масс-спектрометрию осуществляли в режиме выявления положительно заряженных ионов с применением прямого ввода и напряжения на конусе, составляющего 15 В (1 TOF), 30 В (2 TOF) или 45 В (3 TOF), как указано на хроматограмме. Точность составляла 5 ppm со стандартным разрешением в диапазоне 15000-20000.

5

Синтез соединения 24

Твердофазный синтез пептидов выполняли на Symphony X Synthesizer с применением стандартной Fmoc-химии. TentaGel S RAM (1,3 г; 0,23 ммоль/г) подвергали набуханию в DMF (3 x 10 мл) перед использованием и удаляли защитную группу Fmoc согласно процедуре, описанной выше.

10

Сочетание

Подходящие Fmoc-защищенные аминокислоты в соответствии с последовательностью подвергали реакции сочетания так, как это описано выше, с применением HATU в качестве реагента для сочетания. Все процедуры сочетания выполняли при к. т. Лизин, используемый для встраивания разветвленного фрагмента, встраивали в виде Fmoc-Lys(Dde)-OH для ортогонального сочетания.

15

Удаление защитной группы

Удаление защитной группы Fmoc выполняли в соответствии с процедурой, описанной выше.

20

Ацилирование боковых цепей

Пока пептид оставался присоединенным к смоле, защитную группу ортогональной боковой цепи (Dde) селективно отщепляли с использованием свежеприготовленного гидразин-гидрата (2-4%) в NMP в течение 2 x 15 мин. Незащищенную боковую цепь лизина дважды подвергали сочетанию с Fmoc-Glu-OtBu с последующими одиночными сочетаниями с Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu-OtBu и в завершении с фрагментом жирной кислоты, представляющим собой сложный моно-трет-бутиловый эфир 17-карбоксихептадекановой кислоты, с применением стандартных условий сочетания.

25

Отщепление пептида от твердой подложки

Смолу с пептидом промывали с помощью EtOH (3 x 15 мл) и Et₂O (3 x 150 мл) и высушивали до постоянного веса при комнатной температуре (к.т.). Пептид отщепляли от смолы посредством обработки с помощью TFA/TIS/вода (95/2,5/2,5; 40 мл, 2 ч; к.т.). Объем фильтрата уменьшали и неочищенный пептид осаждали после добавления диэтилэфира. Осадок с неочищенным пептидом несколько раз промывали диэтиловым

30

эфиром и в завершении высушивали до постоянного веса при комнатной температуре с получением 913 мг неочищенного пептидного продукта (чистота ~37%).

Очистка неочищенного линейного пептида посредством HPLC

Неочищенный пептид очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с
5 применением Gilson GX-281 с комбинацией насосов 331/332 для использования бинарного градиента, оснащенного колонкой 5 x 25 см Gemini NX 5u C18, 110A и коллектором фракций, и процедуру выполняли при 35 мл/мин с градиентом буфера А (0,1% TFA, водн.) и буфера В (0,1% TFA, 90% MeCN, водн.), с градиентом от 44% В до 69% В в течение 47 мин. Фракции анализировали посредством аналитической HPLC и MS и соответствующие
10 фракции объединяли и лиофилизировали с получением 167 мг с чистотой 90%, что было определено посредством HPLC и MS, как это описано выше. Расчетная моноизотопная молекулярная масса (MW) = 3665,67, фактическая = 3665,66.

Образование метилентиоацетальной связи на неочищенном линейном пептиде

167 мг очищенного линейного пептида растворяли в 40 мл вода:ацетонитрил (1:1).
15 Концентрацию раствора пептида поддерживали на уровне прим. 6 мг/мл в зависимости от способности пептидов к растворению. Реакцию выполняли в закрытом контейнере, чтобы свести к минимуму нежелательное окисление воздухом. Раствор пептида перемешивали, при этом к раствору пептида добавляли диiodметан (прим. 20-30 экв.) и DIPEA (20 экв.). После данной реакции следовала аналитическая HPLC, но через 3 часа реакцию
20 завершали и рН реакционной смеси доводили до рН 3 с помощью TFA. Раствор пептида разбавляли водой перед очисткой посредством препаративной HPLC.

Очистка окисленного пептида посредством HPLC

Неочищенный пептид очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с
25 применением Gilson GX-281 с комбинацией насосов 331/332 для использования бинарного градиента, оснащенного колонкой 5 x 25 см Gemini NX 5u C18, 110A и коллектором фракций, и процедуру выполняли при 35 мл/мин с градиентом буфера А (0,1% TFA, водн.) и буфера В (0,1% TFA, 90% MeCN, водн.), с градиентом от 30% В до 60% В в течение 47 мин. Фракции анализировали посредством аналитической HPLC и MS и соответствующие
30 фракции объединяли и лиофилизировали с получением 99,6 мг с чистотой 90%, что было определено посредством HPLC и MS, как это описано выше. Расчетная моноизотопная молекулярная масса (MW) = 3677,69, фактическая = 3677,60.

Таблица 1. Синтезированные соединения

Соединение №	Последовательность
1	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES-[NH ₂]
2	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
3	Ac-EGSAY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EK[γGlu]-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu][Peg3][Peg3])-NH ₂
4	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGA-K([17-карбоксо-гептадеканойл]-[γGlu]G[Peg3][γGlu][Peg3])-NH ₂
5	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксо-гептадеканойл]-[γGlu])-NH ₂
6	Ac-GEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EAE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
7	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
8	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканойл]-[γGlu]G[γGlu])-NH ₂
9	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
10	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
11	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu])-NH ₂
12	Ac-EF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEA[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
13	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu])-NH ₂
14	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
15	Ac-{d}YI[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu])-NH ₂
16	Ac-SEF[C(1)]IWQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксо-гептадеканойл][γGlu])-NH ₂

17	Ac-SEF[C(1)]IYQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
18	Ac-SEY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
19	[15-карбокси-пентадеканоил]-EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE-[NH ₂]
20	Ac-EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu])-NH ₂
21	Ac-KSGEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
22	Ac-EQEVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
23	Ac-ESQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
24	Ac-ESEQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
25	Ac-SEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
26	Ac-SKQEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
27	Ac-EGESGF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
28	Ac-GQSAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
29	H-ESGVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
30	Ac-YEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
31	Ac-SEFC(2)I[1-Me-Trp]QDWGEHRC(2)TGAES-NH ₂
32	IC(*)VVQDWGHHRC(*)Г
33	H-{d}YIC(*)V[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHRC(*)[N-Me-Ile]-NH ₂
34	IC(*)VVQDWGHHRC(*)TAGHMANLTSHASAI

*Ср40 - описан Qu et al., Immunobiology 2013, 281(4): 496-505 (также называемой в этой статье как "пептид 14").

Боковые цепи остатков цистеина, обозначенные как "C(1)", связаны метилентиоацетальной связью, то есть атомы серы каждого цистеинового остатка соединены мостиком через метиленовую группу, т.е. $-S-CH_2-S-$.

5

Боковые цепи остатков цистеина, обозначенные как "C(2)", связаны этиленовой связью, то есть атомы серы каждого цистеинового остатка соединены мостиком через этиленовую группу, т. е. $-S-CH_2-CH_2-S-$.

10 Боковые цепи остатков цистеина, обозначенные как "C(*)", связаны дисульфидной связью.

Пример 2. Анализ гемолиза *in vitro*

Способ

15 Эффект *in vitro* некоторых соединений, описанных в данном документе, оценивали с помощью измерения их подавляющего эффекта в отношении классического пути активации комплемента в анализе гемолиза.

Если вкратце, соединения, описанные в данном документе, и контрольные соединения растворяли в DMSO и разводили в буфере для анализа трис/казеин (10 мМ трис, 145 мМ NaCl, 0,5 мМ MgCl₂, 0,15 мМ CaCl₂ и 0,1% вес./об. казеина, доводили до pH 7,4) в виде 20 последовательных разведений с 9 точками в 96-луночном планшете.

Сенсибилизированные эритроциты овцы (RBC), покрытые антисывороткой кролика против эритроцитов овцы (Complement Technology, Inc., Техас, США), промывали в буфере для анализа трис/казеин. 50 мкл из каждой лунки разведенного соединения добавляли в 96-луночный планшет, содержащий 50 мкл разведенной сыворотки крови 25 человека (Complement Technology, Inc., Техас, США), и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре. Коэффициент разбавления сыворотки крови был оптимизирован согласно протоколу для каждой партии сыворотки крови с получением 70-90% максимального гемолиза. Затем 50 мкл сенсибилизированных RBC овцы добавляли во все лунки (10⁷ на лунку).

30 Через 30 минут инкубации при 37°C с осторожным перемешиванием реакцию останавливали посредством добавления 50 мкл на лунку буфера Tris STOP (10 мМ ЭДТА, 10 мМ трис, 145 мМ NaCl с pH, доведенным до 7,4). Затем RBC удаляли посредством центрифугирования и степень гемолиза в полученной надосадочной жидкости измеряли по поглощению при 405 нм.

Ответ нормализовали относительно положительного и отрицательного контролей (среды-носителя) для расчета IC50 (нМ) на основе кривой зависимости концентрация-ответа с применением 4-параметрической логистической (4PL) нелинейной модели для подбора кривой (таблица 2). Все значения основаны на $n \geq 2$ независимых определениях.

5 **Таблица 2.** Анализ подавления гемолиза *in vitro*

№ соед.	IC50 [нМ]
1	<100
2	<500
3	<500
4	<500
5	<500
6	<500
7	<500
8	<500
9	<250
10	<250
11	<250
12	<100
13	<250
14	<250
15	<250
16	<1000
17	<500
18	<250
19	<250
20	<250
21	<100
22	<100
23	<100
24	<100
25	<100
26	<100
27	<100

28	<100
29	<100
30	<100
31	<250
Ср40	<100

Пример 3. Измерения аффинности с помощью анализа на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR)

Способ

Поверхностный плазмонный резонанс (SPR) использовали для определения характеристик пептидов в отношении их аффинности связывания (K_d) с C3. C3 человека (Complement tech, № по кат. A113c) иммобилизовали на активированных проточных ячейках сенсорного чипа CM5 (GE Healthcare) с использованием стандартного связывания с амином до плотности примерно 3000 резонансных единиц (RU) в буфере, состоящем из 10 mM фосфата с pH 7,4, 150 mM NaCl, 0,05% Tween20.

Для экспериментов по исследованию взаимодействий использовали подход на основе кинетическую модель с несколькими циклами, который выполняли с использованием прибора BiacoreX100™ (GE Healthcare) при 25°C. Пептиды вводили сериями возрастающих концентраций (5 разных концентраций и контрольный буфер) в течение 180 секунд при скорости потока 30 мкл/мин в буфере, состоящем из 50 mM буфера трис при pH 7,4, с 150 mM NaCl и 0,05% Tween20. Затем следовал период диссоциации в течение 10 мин. Поверхность C3 регенерировали между циклами путем двух последовательных впрыскиваний 3 M MgCl₂, каждое по 45 секунд.

Сенсорограммы получали сопоставлением с двумя контрольными кривыми (контрольная поверхность, холостые растворы) перед анализом кинетических профилей путем глобальной аппроксимации данных к модели связывания Ленгмюра 1:1 с получением скоростей ассоциации и диссоциации для расчета равновесной константы диссоциации K_d (таблица 3). Каждый пептид протестировали в не менее в 2 независимых экспериментах.

Таблица 3. Аффинность связывания аналогов компстатина с C3, определенная с помощью анализа на основе поверхностного плазмонного резонанса с иммобилизованным C3

Соединение	K_d [нМ]
1	25
2	54
3	NT

4	NT
5	NT
6	NT
7	21
8	NT
9	17
10	19
11	NT
12	12
13	NT
14	NT
15	16
16	NT
17	NT
18	NT
19	19
20	19
21	NT
22	NT
23	14
24	13
25	9,1
26	11
27	17
28	15
29	15
30	NT
Cp40	0,5

NT= не тестировалось

Все значения основаны на $n \geq 2$ независимых определениях.

Пример 4. Определение профиля тестируемых соединений у приматов, отличных от человека (NHP)

- 5 Здоровым самцам обезьян *Супомолгус (Macaca fascicularis)* однократно подкожно вводили каждое тестируемое вещество. Соединения составляли в 20 мМ фосфате,

доведенном с помощью NaOH до pH 7,5, и манните для изотоничности, и вводили в дозе 1840 нмоль/кг. Кровь отбирали из бедренной вены у каждого животного в следующие моменты времени: до введения дозы, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96 и 120 ч (10 временных точек отбора образцов). Кровь отбирали в пробирки для отделения сыворотки крови и давали свернуться при комнатной температуре. Пробирки центрифугировали и полученную сыворотку крови разделяли на аликвоты, быстро замораживали над сухим льдом и хранили при номинальной температуре -80°C до проведения анализа. Все исследования NHP проводили в соответствии с законами и регламентами гуманного обращения с животными, включая одобрение исследования местным этическим комитетом.

5 Сыворотку крови, полученную от примата, отличного от человека, в определенные моменты времени после введения дозы, анализировали в отношении активности альтернативного пути активации комплемента с применением набора Complement system Alternative Pathway WIESLAB® от Svar Life Science (ранее Euro diagnostic AB, Швеция) в соответствии с протоколом производителя. Если вкратце, образцы сыворотки крови или

15 контроли разводили в буфере и инкубировали в микротитровальных стрипах, покрытых специфическими активаторами альтернативного пути. Лунки промывали и определяли образовавшийся C5b-9 с помощью включенных в набор колориметрических реагентов. Измеряли поглощение при 405 нм. Процент активности альтернативного пути активации комплемента рассчитывали для каждого животного и момента времени относительно

20 активности перед введением дозы (0 часов) у отдельного животного с вычитанием отрицательного контроля. Это отражает фармакологическую активность соединений. Результаты анализа с использованием набора Alternative Pathway WIESLAB® показаны на фигурах 1a и 1b.

Формула изобретения

1. Аналог компстатина, представленный формулой I:

5 Y₁-R₁-X₁-C-X₃-X₄-Q-X₆-W-X₈-X₉-H-X₁₁-C-X₁₃-R₂-Y₂ (I),

где:

Y₁ представляет собой водород, ацетил или липофильную группу Φ;

10

X₁ представляет собой I, Y, F или Sar;

X₃ представляет собой I или V;

15 X₄ представляет собой W, F, V, Y, 1-Me-Trp, D-Trp, N-Me-Trp, 1-For-Trp, 1-Nal, 2-Nal, 5MeTrp, Бра или 2Igl;

X₆ представляет собой E или D;

20 X₈ представляет собой G или Sar;

X₉ представляет собой H, A, E, D, K, R или S;

X₁₁ представляет собой R, K или S;

25

X₁₃ представляет собой T, S, E, F, H, K, Sar, G, I, D, N-Me-Ile или N-Me-Thr;

Y₂ представляет собой NH₂, OH или липофильную группу Φ;

30 R₁ отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, Q, Y, V или Sar или их соответствующей D-формы; и

R2 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, V, 8-амино-3,6-диоксаоктаноила (Peg3), Sar, γ Glu или их соответствующей D-формы;

5 где аналог компстатина необязательно содержит по меньшей мере одну липофильную группу Φ , ковалентно связанную с боковой цепью одного или нескольких аминокислотных остатков; и

10 где указанный аналог компстатина содержит мостик, представляющий собой C_{1-3} -алкилен, между атомами серы цистеиновых остатков в положениях 2 и 12; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Аналог компстатина, представленный формулой II:

15 $Y1-R1-X1-C-I-X4-Q-X6-W-X8-X9-H-X11-C-X13-R2-Y2$ (II),

где:

20 $Y1$ представляет собой водород, ацетил или липофильную группу Φ ;

$X1$ представляет собой I, Y, F или Sar;

25 $X4$ представляет собой W, F, V, Y, 1-Me-Trp, D-Trp, N-Me-Trp, 1-For-Trp, 1-Nal, 2-Nal, 5MeTrp, Bra или 2Igl;

$X6$ представляет собой E или D;

$X8$ представляет собой G или Sar;

30 $X9$ представляет собой H, A, E, D, K, R или S;

$X11$ представляет собой R, K или S;

$X13$ представляет собой T, S, E, F, H, K, Sar, G, I, D, N-Me-Ile или N-Me-Thr;

Y2 представляет собой NH₂, OH или липофильную группу Φ;

5 R1 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, Q, Y, V или Sar или их соответствующей D-формы; и

10 R2 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, V, 8-амино-3,6-диоксаоктаноила (Peg3), Sar, γGlu или их соответствующей D-формы;

где аналог компстатина необязательно содержит по меньшей мере одну липофильную группу Φ, ковалентно связанную с боковой цепью одного или нескольких аминокислотных остатков; и

15 где указанный аналог компстатина содержит мостик, представляющий собой C₁-залкилен, между атомами серы цистеиновых остатков в положениях 2 и 12; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

20 3. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1 или п. 2, где:

X1 представляет собой I, Y или F;

X4 представляет собой W, Y, 1-Me-Trp, 1-Nal, 2-Nal;

25 X6 представляет собой E или D;

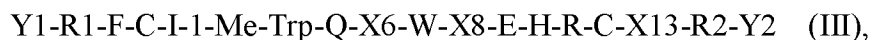
X8 представляет собой G или Sar;

30 X9 представляет собой A или E;

X11 представляет собой R или K; и

X13 представляет собой T, S, E, F, H, K, Sar, G, I, D, N-Me-Ile или N-Me-Thr.

4. Аналог компстатина, представленный формулой III:



5

где:

Y1 представляет собой водород, ацетил или липофильную группу Φ;

10 X6 представляет собой E или D;

X8 представляет собой G или Sar;

X13 представляет собой T или Sar;

15

Y2 представляет собой NH₂, OH или липофильную группу Φ;

R1 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, Q, Y, V или Sar или их соответствующей D-формы; и

20

R2 отсутствует или представляет собой последовательность из 1-6 аминокислотных остатков, выбранных из A, E, G, L, K, F, P, S, T, W, R, V, 8-амино-3,6-диоксаоктаноила (Peg3), Sar, γGlu или их соответствующей D-формы;

25

где аналог компстатина необязательно содержит по меньшей мере одну липофильную группу Φ, ковалентно связанную с боковой цепью одного или нескольких аминокислотных остатков; и

30 где указанный аналог компстатина содержит мостик, представляющий собой C₁₋₃алкилен, между атомами серы цистеиновых остатков в положениях 2 и 12; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

5. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из предыдущих пунктов, где R1 выбран из SE, EGSA, GE, E, {d}Y, EGSE, KSGE, EQEV, ESQV, ESEQV, SEQA, SKQE, EGESG, GQSA, ESGV и YEQA.

5

6. Аналог компстатина по любому из предыдущих пунктов, где R2 выбран из: GAES,

EGE[Peg3][Peg3]-K*,

EK[γGlu]-K*,

10 EGA-K*

EGE[Peg3]ES-K*,

EAE[Peg3][Peg3]-K*,

E[Peg3][Peg3]-K*,

EA[Peg3][Peg3]-K* и

15 GAES[Peg3][Peg3]-K*.

7. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из предыдущих пунктов, где пептидный остов выбран из:

1	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES
2	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGE[Peg3][Peg3]-[K*]
3	EGSAY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EK[γGlu]-[K*]
4	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGA-[K*]
5	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
6	GEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EAE[Peg3][Peg3]-[K*]
7	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-[K*]
8	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-[K*]
9	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
10	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TE[Peg3][Peg3]-[K*]
11	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
12	EF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEA[Peg3][Peg3]-[K*]

13	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
14	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES[Peg3][Peg3]-[K*]
15	{d}YI[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
16	SEF[C(1)]IWQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
17	SEF[C(1)]IYQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
18	SEY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
19	EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE
20	EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
21	KSGEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
22	EQEVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
23	ESQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
24	ESEQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
25	SEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
26	SKQEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
27	EGESGF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
28	GQSAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
29	ESGVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-[K*]
30	YEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-[K*]
31	SEFC(2)I[1-Me-Trp]QDWGEHRC(2)TGAES

, где посредством [C(1)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих метиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей, где посредством [C(2)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих этиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей, и где * указывает на то, что аминокислотный остаток несет липофильную группу Φ, ковалентно связанную с его боковой цепью.

8. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 7, где пептидный остов выбран из:

1	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES
2	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
3	EGSAY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EK[γGlu]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu][Peg3][Peg3])
4	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGA-K([17-карбокси-гептадеканоил]-[γGlu]G[Peg3][γGlu][Peg3])
5	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил]-[γGlu])
6	GEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EAE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
7	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
8	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил]-[γGlu]G[γGlu])
9	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
10	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
11	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
12	EF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEA[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
13	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
14	SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
15	{d}YI[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])
16	SEF[C(1)]IWQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканоил][γGlu])

17	SEF[C(1)]IYQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
18	SEY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
19	EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE
20	EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu])
21	KSGEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
22	EQEVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
23	ESQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
24	ESEQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
25	SEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
26	SKQEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
27	EGESGF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
28	GQSAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
29	ESGVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
30	YEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксии-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])
31	SEFC(2)I[1-Me-Trp]QDWGEHRC(2)TGAES

, где посредством [C(1)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих метиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей, и посредством [C(2)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих этиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей.

9. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 8, выбранные из:

1	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES-[NH ₂]
2	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
3	Ac-EGSAY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EK[γGlu]-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu][Peg3][Peg3])-NH ₂
4	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EGA-K([17-карбокси-гептадеканойл]-[γGlu]G[Peg3][γGlu][Peg3])-NH ₂
5	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканойл]-[γGlu])-NH ₂
6	Ac-GEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)][Sar]EAE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
7	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
8	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)][Sar]E[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканойл]-[γGlu]G[γGlu])-NH ₂
9	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
10	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
11	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu])-NH ₂
12	Ac-EF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEA[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
13	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]AHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu])-NH ₂
14	Ac-SEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDWGEHR[C(1)]TGAES[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
15	Ac-{d}YI[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu])-NH ₂
16	Ac-SEF[C(1)]IWQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеканойл][γGlu])-NH ₂

17	Ac-SEF[C(1)]IYQDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu])-NH ₂
18	Ac-SEY[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu])-NH ₂
19	[15-карбоксо-пентадеканоил]-EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE-[NH ₂]
20	Ac-EGSEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu])-NH ₂
21	Ac-KSGEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
22	Ac-EQEVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
23	Ac-ESQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
24	Ac-ESEQVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
25	Ac-SEQAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
26	Ac-SKQEF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
27	Ac-EGESGF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂
28	Ac-GQSAF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбоксо-гептадеканоил][γGlu]G[γGlu])-NH ₂

29	H-ESGVF[C(1)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(1)]TEGE[Peg3][Peg3]-K([17-карбокси-гептадеcanoил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
30	Ac-YEQAF[C(0)]I[1-Me-Trp]QDW[Sar]EHR[C(0)]TEGE[Peg3]ES-K([17-карбокси-гептадеcanoил][γ Glu]G[γ Glu])-NH ₂
31	Ac-SEFC(2)I[1-Me-Trp]QDWGEHRC(2)TGAES-NH ₂

, где посредством [C(1)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих метиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей, и посредством [C(2)] указаны пары цистеиновых остатков, содержащих этиленовую мостиковую группу между атомами серы их боковых цепей.

5

10. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-6, где алкиленовый мостик представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; а именно связь представляет собой $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}-$ или $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$.

10 11. Композиция, содержащая аналог компстатина или фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из пп. 1-10 в смеси с носителем.

12. Композиция по п. 11, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию, и носитель представляет собой фармацевтически приемлемый носитель.

15

13. Фармацевтическая композиция, содержащая аналог компстатина или фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из пп. 1-10 в смеси с фармацевтически приемлемыми носителем, вспомогательным веществом или средой-носителем.

20

14. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-10 для применения в терапии.

15. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по
25 любому из пп. 1-10 для применения в способе подавления активации комплемента.

16. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по п. 15, где подавление активации комплемента предусматривает одну или

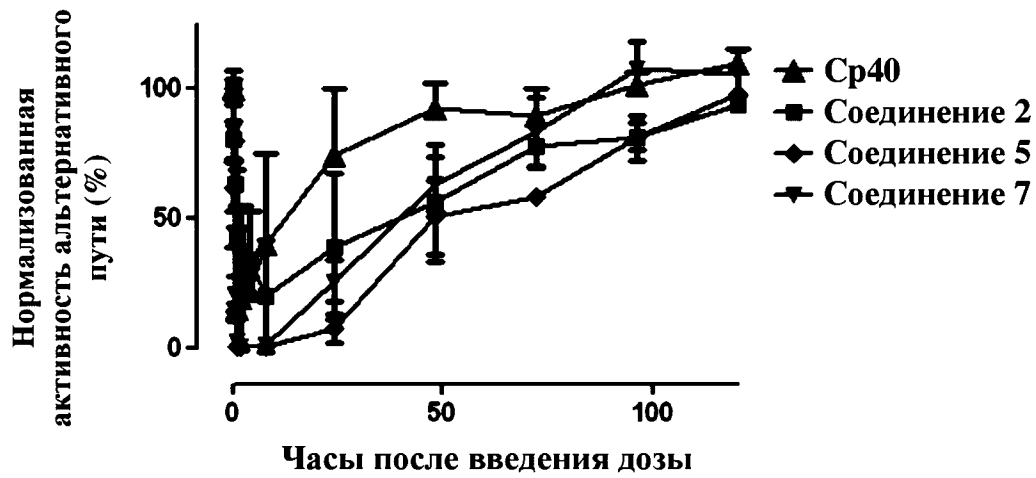
несколько биологических активностей, выбранных из (1) связывания с белком C3, (2) связывания с белком C3b и/или (3) подавления расщепления нативного C3 посредством C3-конвертаз.

- 5 17. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по
любому из пп. 1-10 для применения в способе профилактики или лечения возрастной
макулярной дегенерации, болезни Штаргардта, периодонтита, диабетической
ретинопатии, глаукомы, увеита, ревматоидного артрита, повреждения спинного мозга,
инсульта, рассеянного склероза, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рака и
10 респираторных нарушений, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких
(COPD), аллергическое воспаление, эмфизема, бронхит, бронхоэктаз, муковисцидоз,
туберкулез, пневмония, респираторный дистресс-синдром (RDS у новорожденных и
взрослых), ринит и синусит; бактериальных инфекций, таких как сепсис, ишемического и
реперфузионного повреждения различных тканей, инфаркта миокарда, анафилаксии,
15 пароксизмальной ночной гемоглобинурии, аутоиммунных гемолитических анемий,
псориаза, гнойного гидраденита, миастении гравис, системной красной волчанки,
синдрома Шапеля, C3-гломерулопатии, IgA-нефропатии, атипичного гемолитико-
уремического синдрома, болезни Крона, язвенного колита или антифосфолипидного
синдрома.
- 20 18. Аналог компстатина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по
любому из пп. 1-10 для применения в способе подавления активации комплемента,
которая происходит в ходе трансплантации клетки или органа.
- 25 19. Способ подавления активации комплемента для лечения нуждающегося в этом
субъекта, при этом способ включает введение субъекту аналога компстатина или
фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп. 1-10 для подавления
активации комплемента у субъекта.
- 30 20. Способ по п. 19, где у субъекта имеются возрастная макулярная дегенерация,
болезнь Штаргардта, периодонтит, диабетическая ретинопатия, глаукома, увеит,
ревматоидный артрит, повреждение спинного мозга, инсульт, рассеянный склероз,
болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рак и респираторные нарушения, такие как
астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), аллергическое воспаление,

- эмфизема, бронхит, бронхоэктаз, муковисцидоз, туберкулез, пневмония, респираторный дистресс-синдром (RDS у новорожденных и взрослых), ринит и синусит; бактериальные инфекции, такие как сепсис, ишемическое и реперфузионное повреждение различных тканей, инфаркт миокарда, анафилаксия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия,
- 5 аутоиммунные гемолитические анемии, псориаз, гнойный гидраденит, миастения гравис, системная красная волчанка, синдром Шапеля, С3-гломерулопатия, IgA-нефропатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона, язвенный колит или антифосфолипидный синдром.
- 10 21. Способ *ex vivo* подавления активации комплемента в ходе экстракорпорального шунтирования физиологической жидкости, при этом способ включает приведение физиологической жидкости в контакт с аналогом компстатина или фармацевтически приемлемой солью или сольватом по любому из пп. 1-10 с подавлением таким образом активации комплемента.
- 15 22. Применение аналога компстатина или фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп. 1-10 в получении лекарственного препарата для подавления активации комплемента.
- 20 23. Применение аналога компстатина или фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп. 1-10 в получении лекарственного препарата для лечения возрастной макулярной дегенерации, болезни Штаргардта, периодонтита, диабетической ретинопатии, глаукомы, увеита, ревматоидного артрита, повреждения спинного мозга, инсульта, рассеянного склероза, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рака и
- 25 респираторных нарушений, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), аллергическое воспаление, эмфизема, бронхит, бронхоэктаз, муковисцидоз, туберкулез, пневмония, респираторный дистресс-синдром (RDS у новорожденных и взрослых), ринит и синусит; бактериальных инфекций, таких как сепсис, ишемического и реперфузионного повреждения различных тканей, инфаркта миокарда, анафилаксии,
- 30 пароксизмальной ночной гемоглобинурии, аутоиммунных гемолитических анемий, псориаза, гнойного гидраденита, миастении гравис, системной красной волчанки, синдрома Шапеля, С3-гломерулопатии, IgA-нефропатии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, болезни Крона, язвенного колита или антифосфолипидного синдрома.

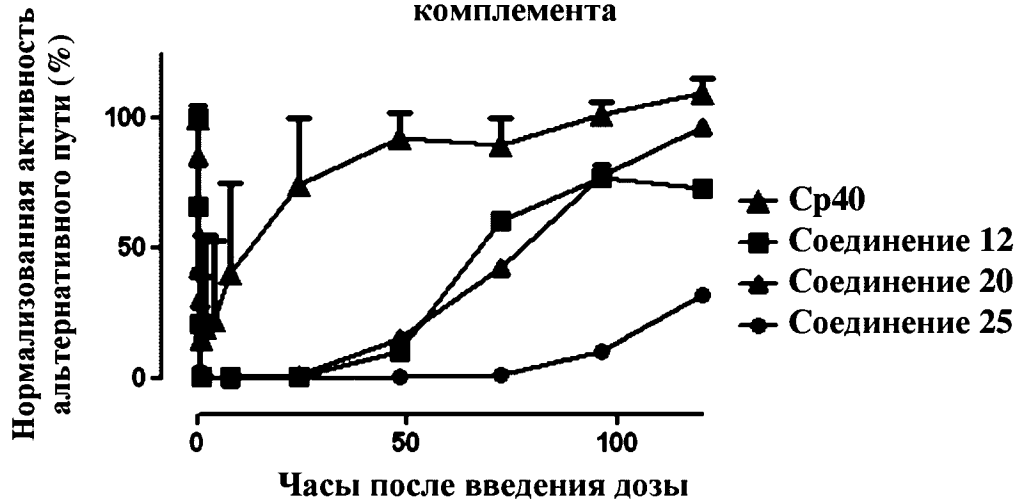
(a)

Ex vivo активность альтернативного пути системы комплемента



(b)

Ex vivo активность альтернативного пути системы комплемента



Фигура 1