

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

(21)(22) Заявка: 2012106302/10, 22.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.07.2009 US 61/271,549

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2013 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.02.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/002062 (22.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/011072 (27.01.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Автор(ы):

**ДУН Чжэн Синь (US),
ПРЕРИ Николас К. (US),
АФРЕТ Мария Л. (US),
ЧЖАН Цзюньдун (US),
РОТМАН Дебора (US),
КОМСТОК Джинн Мэри (US)**(54) **АНАЛОГИ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 (IGF-1), СОДЕРЖАЩИЕ
АМИНОКИСЛОТНУЮ ЗАМЕНУ В ПОЛОЖЕНИИ 59**

(57) Формула изобретения

1. Аналог IGF-1 формулы (I)

$$\begin{aligned} & \text{H-A}^{-1}\text{-A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5\text{-A}^6\text{-A}^7\text{-A}^8\text{-A}^9\text{-A}^{10}\text{-A}^{11}\text{-A}^{12}\text{-A}^{13}\text{-A}^{14}\text{-A}^{15}\text{-A}^{16}\text{-A}^{17}\text{-A}^{18}\text{-A}^{19}\text{-A}^{20}\text{-} \\ & \text{A}^{21}\text{-A}^{22}\text{-A}^{23}\text{-A}^{24}\text{-A}^{25}\text{-A}^{26}\text{-A}^{27}\text{-A}^{28}\text{-A}^{29}\text{-A}^{30}\text{-A}^{31}\text{-A}^{32}\text{-A}^{33}\text{-A}^{34}\text{-A}^{35}\text{-A}^{36}\text{-A}^{37}\text{-A}^{38}\text{-A}^{39}\text{-A}^{40}\text{-A}^{41}\text{-A}^{42}\text{-} \\ & \text{A}^{43}\text{-A}^{44}\text{-A}^{45}\text{-A}^{46}\text{-A}^{47}\text{-A}^{48}\text{-A}^{49}\text{-A}^{50}\text{-A}^{51}\text{-A}^{52}\text{-A}^{53}\text{-A}^{54}\text{-A}^{55}\text{-A}^{56}\text{-A}^{57}\text{-A}^{58}\text{-A}^{59}\text{-A}^{60}\text{-A}^{61}\text{-A}^{62}\text{-A}^{63}\text{-A}^{64}\text{-} \\ & \text{A}^{65}\text{-A}^{66}\text{-A}^{67}\text{-A}^{68}\text{-A}^{69}\text{-A}^{70}\text{-A}^{71}\text{-R}^1, \end{aligned}$$

(I)

в которой:

 A^{-1} представляет собой Met, Ser или делетирована; A^1 представляет собой Gly, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или делетирована; A^2 представляет собой Pro, Ala, Arg, Asp, Gln, Glu, Lys или делетирована; A^3 представляет собой Glu, Ala, Asp, Gln или делетирована; A^4 представляет собой Thr, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu, Ser; A^5 представляет собой Leu, Acc, Ala, Ile или Val; A^6 представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, β -Me-Cys, D- β -Me-Cys, N-Me-Cys, D-N-Me-Cys, Ala, Pen или D-Pen;

- A⁷ представляет собой Gly, Ala, Asn, Asp, Gln или Glu;
A⁸ представляет собой Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu или Lys;
A⁹ представляет собой Glu, Ala, Asp или Gln;
A¹⁰ представляет собой Leu, Acc, Ala, Ile или Val;
A¹¹ представляет собой Val, Ala, Ile или Leu;
A¹² представляет собой Asp, Ala, Arg, Asn, Gln, Glu или Lys;
A¹³ представляет собой Ala, Asn, Asp, Gln, Glu, Ile, Leu или Val;
A¹⁴ представляет собой Leu, Acc, Ala, Ile или Val;
A¹⁵ представляет собой Gln, Ala, Asn, Asp или Glu;
A¹⁶ представляет собой Phe, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu, Trp или Tyr;
A¹⁷ представляет собой Val, Ala, Ile или Leu;
A¹⁸ представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, β -Me-Cys, D- β -Me-Cys, N-Me-Cys, D-N-Me-Cys, Ala, Pen или D-Pen;
A¹⁹ представляет собой Gly, Ala, Asn, Asp, Gln или Glu;
A²⁰ представляет собой Asp, Ala, Asn, Gln или Glu;
A²¹ представляет собой Arg, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или Lys;
A²² представляет собой Gly, Ala, Asn, Asp, Gln или Glu;
A²³ представляет собой Phe, Ala, Trp или Tyr;
A²⁴ представляет собой Tyr, Ala, Phe или Trp;
A²⁵ представляет собой Phe, Ala, Trp или Tyr;
A²⁶ представляет собой Asn, Ala, Asp, Gln, Glu, Ser или Thr;
A²⁷ представляет собой Lys, Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu или Pro;
A²⁸ представляет собой Pro, Ala, Arg или Lys;
A²⁹ представляет собой Thr, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или Ser;
A³⁰ представляет собой Gly, Ala, Asn, Asp, Gln или Glu;
A³¹ представляет собой Tyr, Ala, Phe или Trp;
A³² представляет собой Gly, Ala, Asn, Asp, Gln или Glu;
A³³ представляет собой Ser, Ala, Thr или Val;
A³⁴ представляет собой Ser, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или Thr;
A³⁵ представляет собой Ser, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или Thr;
A³⁶ представляет собой Arg, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или Lys;
A³⁷ представляет собой Arg, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или Lys;
A³⁸ представляет собой Ala, Asn, Asp, Gln или Glu;
A³⁹ представляет собой Pro, Ala, Arg или Glu;
A⁴⁰ представляет собой Gln, Ala, Asn, Asp или Glu;
A⁴¹ представляет собой Thr, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или Ser;
A⁴² представляет собой Gly, Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu или Lys;
A⁴³ представляет собой Ile, Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu или Lys;

- A⁴⁴ представляет собой Val, Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Ile, Leu или Lys;
A⁴⁵ представляет собой Asp, Ala, Arg, Asn, Gln, Glu или Lys;
A⁴⁶ представляет собой Glu, Ala, Arg, Asn, Asp, Gln или Lys;
A⁴⁷ представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, β-Me-Cys, D-β-Me-Cys, N-Me-Cys, D-N-Me-Cys, Ala, Pen или D-Pen;
A⁴⁸ представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, β-Me-Cys, D-β-Me-Cys, N-Me-Cys, D-N-Me-Cys, Ala, Pen или D-Pen;
A⁴⁹ представляет собой Phe, Ala, Arg, Ile, Leu, Lys, Ser, Thr, Trp, Tyr или Val;
A⁵⁰ представляет собой Arg, Ala, Lys, Ser или Thr;
A⁵¹ представляет собой Ser, Aib, Ala, Arg, Lys или Thr;
A⁵² представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, β-Me-Cys, D-β-Me-Cys, N-Me-Cys, D-N-Me-Cys, Ala, Pen или D-Pen;
A⁵³ представляет собой Asp, Ala, Arg, Asn, Gln, Glu, Lys, Ser или Thr;
A⁵⁴ представляет собой Leu, Acc, Ala, Ile или Val;
A⁵⁵ представляет собой Arg, Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Trp, Tyr или Val;
A⁵⁶ представляет собой Arg, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или Lys;
A⁵⁷ представляет собой Leu, Acc, Ala, Ile или Val;
A⁵⁸ представляет собой Glu, Acc, Ala, Arg, Asn, Asp, Gln или Lys;
A⁵⁹ представляет собой Acc, Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Ile, Leu, Lys, Nle, Ser, D-Ser, Thr, Trp, Tyr или Val;
A⁶⁰ представляет собой Tyr, Ala, Phe или Trp;
A⁶¹ представляет собой Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, β-Me-Cys, D-β-Me-Cys, N-Me-Cys, D-N-Me-Cys, Ala, Pen или D-Pen;
A⁶² представляет собой Ala, Asn, Asp, Gln, Glu, Ile, Leu или Val;
A⁶³ представляет собой Pro, D-Pro, Ala, Ser, Thr или делетирована;
A⁶⁴ представляет собой Leu, D-Leu, des-Leu, Ala, Ile, Val или делетирована;
A⁶⁵ представляет собой Lys, D-Lys, des-Lys, Ala, Arg, Ile, Leu, Val или делетирована;
A⁶⁶ представляет собой Pro, D-Pro, Ala или делетирована;
A⁶⁷ представляет собой Ala, D-Ala, Aib или делетирована;
A⁶⁸ представляет собой Lys, D-Lys, Ala, Arg, Ile, Leu, Val или делетирована;
A⁶⁹ представляет собой Ser, D-Ser, Aib, Ala, Thr или делетирована;
A⁷⁰ представляет собой Ala, D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu или делетирована;
A⁷¹ представляет собой Asn, Ala, Asp, Gln, Glu, Lys, Ser, Thr или делетирована; и
R¹ представляет собой OH или NH₂;

при условии, что боковые цепи каждой пары остатков A⁶ и A⁴⁸, A⁴⁷ и A⁵², и A¹⁸ и A⁶¹ образуют дисульфидную связь; и

также при условии, что когда A⁵⁹ представляет собой Leu, Ile, Nle, Thr или Val, аналог содержит по меньшей мере одну дополнительную замену или вставку аминокислоты; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Аналог IGF-1 по п.1, в котором:

- A⁻¹ представляет собой Met, Ser или делетирована;
- A¹ представляет собой Gly или делетирована;
- A² представляет собой Pro, Lys или делетирована;
- A³ представляет собой Glu или делетирована;
- A⁴ представляет собой Thr;
- A⁵ представляет собой Leu;
- A⁶ представляет собой Cys, hCys, β -Me-Cys, N-Me-Cys или Pen;
- A⁷ представляет собой Gly;
- A⁸ представляет собой Ala;
- A⁹ представляет собой Glu;
- A¹⁰ представляет собой Leu;
- A¹¹ представляет собой Val;
- A¹² представляет собой Asp;
- A¹³ представляет собой Ala;
- A¹⁴ представляет собой Leu;
- A¹⁵ представляет собой Gln;
- A¹⁶ представляет собой Phe;
- A¹⁷ представляет собой Val;
- A¹⁸ представляет собой Cys, hCys, β -Me-Cys, N-Me-Cys или Pen;
- A¹⁹ представляет собой Gly;
- A²⁰ представляет собой Asp;
- A²¹ представляет собой Arg;
- A²² представляет собой Gly;
- A²³ представляет собой Phe;
- A²⁴ представляет собой Tyr;
- A²⁵ представляет собой Phe;
- A²⁶ представляет собой Asn;
- A²⁷ представляет собой Lys, Arg или Pro;
- A²⁸ представляет собой Pro или Lys;
- A²⁹ представляет собой Thr;
- A³⁰ представляет собой Gly;
- A³¹ представляет собой Tyr;
- A³² представляет собой Gly;
- A³³ представляет собой Ser;
- A³⁴ представляет собой Ser;
- A³⁵ представляет собой Ser;
- A³⁶ представляет собой Arg;

- A³⁷ представляет собой Arg;
- A³⁸ представляет собой Ala;
- A³⁹ представляет собой Pro;
- A⁴⁰ представляет собой Gln;
- A⁴¹ представляет собой Thr;
- A⁴² представляет собой Gly;
- A⁴³ представляет собой Ile;
- A⁴⁴ представляет собой Val;
- A⁴⁵ представляет собой Asp;
- A⁴⁶ представляет собой Glu;
- A⁴⁷ представляет собой Cys, hCys, β -Me-Cys, N-Me-Cys или Pen;
- A⁴⁸ представляет собой Cys, hCys, β -Me-Cys, N-Me-Cys или Pen;
- A⁴⁹ представляет собой Phe, Arg, Leu или Thr;
- A⁵⁰ представляет собой Arg или Ser;
- A⁵¹ представляет собой Ser, Aib, Arg или Thr;
- A⁵² представляет собой Cys, hCys, β -Me-Cys, N-Me-Cys или Pen;
- A⁵³ представляет собой Asp, Arg или Ser;
- A⁵⁴ представляет собой Leu или A6c;
- A⁵⁵ представляет собой Arg или Tyr;
- A⁵⁶ представляет собой Arg или Gln;
- A⁵⁷ представляет собой Leu;
- A⁵⁸ представляет собой Glu или Arg;
- A⁵⁹ представляет собой A6c, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Ile, Leu, Nle, Ser, D-Ser, Trp или Tyr;
- A⁶⁰ представляет собой Tyr или Phe;
- A⁶¹ представляет собой Cys, hCys, β -Me-Cys, N-Me-Cys или Pen;
- A⁶² представляет собой Ala или Asn;
- A⁶³ представляет собой Pro, D-Pro, Thr или делетирована;
- A⁶⁴ представляет собой Leu, D-Leu, des-Leu или делетирована;
- A⁶⁵ представляет собой Lys, D-Lys, des-Lys, Arg или делетирована;
- A⁶⁶ представляет собой Pro, D-Pro или делетирована;
- A⁶⁷ представляет собой Ala, D-Ala, Aib или делетирована;
- A⁶⁸ представляет собой Lys, D-Lys, Arg или делетирована;
- A⁶⁹ представляет собой Ser, D-Ser, Aib, Thr или делетирована;
- A⁷⁰ представляет собой Ala, D-Ala, Glu или делетирована; и
- A⁷¹ представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или делетирована; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Аналог IGF-1 по п.2, где указанный аналог представляет собой:

(Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:1)
 (Asn⁵⁹)hIGF-1(1-62)-OH; (SEQ ID NO:2)
 (Asn⁵⁹)hIGF-1(4-70)-OH; (SEQ ID NO:3)
 (Pro²⁷, Lys²⁸, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:4)
 (Pro²⁷, Lys²⁸, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-62)-OH; (SEQ ID NO:5)
 (Ser⁵³, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:6)
 (Ser-Gly¹, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:7)
 (Asn⁵⁹, Thr⁶³, des-Leu⁶⁴, des-Lys⁶⁵, Glu⁷⁰)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:8)
 (Tyr⁵⁵, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:9)
 (Thr⁴⁹, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:10)
 (Asn^{59,62})hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:11)
 (Asn⁵⁹, Phe⁶⁰)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:12)
 (Ser⁵⁰, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:13)
 (Gln⁵⁶, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:14)
 (Asn⁵⁹, D-Pro⁶³)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Asn⁵⁹, D-Leu⁶⁴)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Asn⁵⁹, D-Lys⁶⁵)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Asn⁵⁹, D-Pro⁶⁶)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Asn⁵⁹, D-Ala⁶⁷)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Asn⁵⁹, D-Lys⁶⁸)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Asn⁵⁹, D-Ser⁶⁹)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Asn⁵⁹, D-Ala⁷⁰)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Arg^{27,65,68}, Leu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:15)
 (Leu⁵⁹, Arg^{65,68})hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:16)
 (Leu^{49,59})hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:17)
 (β-Me-Cys⁵², Leu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:18)
 (β-Me-Cys⁴⁷, Leu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:19)
 (Leu⁵⁹, Glu⁷¹)hIGF-1(1-71)-OH; (SEQ ID NO:20)
 (Leu⁵⁹, Asp⁷¹)hIGF-1(1-71)-OH; (SEQ ID NO:21)
 (Leu⁵⁹, Lys⁷¹)hIGF-1(1-71)-OH; (SEQ ID NO:22)
 (Leu⁵⁹, Ser⁷¹)hIGF-1(1-71)-OH; (SEQ ID NO:23)
 (Leu⁵⁹, Thr⁶⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:24)
 (Thr⁵¹, Leu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:25)
 (N-Me-Cys⁴⁷, Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:26)
 (Nle⁵⁹, Aib⁶⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:27)
 (N-Me-Cys⁴⁸, Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:28)
 (Nle⁵⁹, Aib⁶⁷)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:29)
 (hCys⁵², Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:30)

(Aib⁵¹, Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:31)
 (Pen⁵², Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:32)
 (Nle⁵⁹, Pen⁶¹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:33)
 (A6c⁵⁴, Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:34)
 (Arg⁵³, Ile⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:35)
 (Arg⁴⁹, Ile⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:36)
 (Arg⁵¹, Ile⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:37)
 (Arg⁵⁸, Ile⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:38)
 (A6c⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:39)
 (Asp⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:40)
 (Trp⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:41)
 (Ser⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:42)
 (Tyr⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:43)
 (Glu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:44)
 (Gln⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:45)
 (Arg⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:46) или
 (Met-Gly¹, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:47);
 или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Аналог IGF-1 по п.2, в котором A⁵⁹ представляет собой Asn; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Аналог IGF-1 по п.4, где указанный аналог представляет собой:

(Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:1)
 (Asn⁵⁹)hIGF-1(1-62)-OH; (SEQ ID NO:2)
 (Asn⁵⁹)hIGF-1(4-70)-OH; (SEQ ID NO:3)
 (Pro²⁷, Lys²⁸, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:4)
 (Pro²⁷, Lys²⁸, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-62)-OH; (SEQ ID NO:5)
 (Ser⁵³, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:6)
 (Ser-Gly¹, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:7)
 (Asn⁵⁹, Thr⁶³, des-Leu⁶⁴, des-Lys⁶⁵, Glu⁷⁰)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:8)
 (Tyr⁵⁵, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:9)
 (Thr⁴⁹, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:10)
 (Asn^{59,62})hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:11)
 (Asn⁵⁹, Phe⁶⁰)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:12)
 (Ser⁵⁰, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:13)
 (Gln⁵⁶, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:14)
 (Asn⁵⁹, D-Pro⁶³)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Asn⁵⁹, D-Leu⁶⁴)hIGF-1(1-70)-OH;
 (Asn⁵⁹, D-Lys⁶⁵)hIGF-1(1-70)-OH;

(Asn⁵⁹, D-Pro⁶⁶)hIGF-1(1-70)-OH;

(Asn⁵⁹, D-Ala⁶⁷)hIGF-1(1-70)-OH;

(Asn⁵⁹, D-Lys⁶⁸)hIGF-1(1-70)-OH;

(Asn⁵⁹, D-Ser⁶⁹)hIGF-1(1-70)-OH;

(Asn⁵⁹, D-Ala⁷⁰)hIGF-1(1-70)-OH; или

(Met-Gly¹, Asn⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:47);

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Аналог IGF-1 по п.2, в котором A⁵⁹ представляет собой Leu; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Аналог IGF-1 по п.6, в котором указанная по меньшей мере одна дополнительная замена или вставка аминокислоты выбрана из группы, состоящей из Arg²⁷, Arg⁶⁵, Arg⁶⁸, Leu⁴⁹, β-Me-Cys⁴⁷, β-Me-Cys⁵², Thr⁵¹, Thr⁶⁹, Asp⁷¹, Glu⁷¹, Lys⁷¹ и Ser⁷¹; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Аналог IGF-1 по п.7, где указанный аналог представляет собой:

(Arg^{27,65,68}, Leu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:15)

(Leu⁵⁹, Arg^{65,68})hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:16)

(Leu^{49,59})hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:17)

(β-Me-Cys⁵², Leu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:18)

(β-Me-Cys⁴⁷, Leu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:19)

(Leu⁵⁹, Glu⁷¹)hIGF-1(1-71)-OH; (SEQ ID NO:20)

(Leu⁵⁹, Asp⁷¹)hIGF-1(1-71)-OH; (SEQ ID NO:21)

(Leu⁵⁹, Lys⁷¹)hIGF-1(1-71)-OH; (SEQ ID NO:22)

(Leu⁵⁹, Ser⁷¹)hIGF-1(1-71)-OH; (SEQ ID NO:23)

(Leu⁵⁹, Thr⁶⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:24) или

(Thr⁵¹, Leu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:25)

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Аналог IGF-1 по п.2, в котором A⁵⁹ представляет собой Nle; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Аналог IGF-1 по п.9, в котором указанная по меньшей мере одна дополнительная замена аминокислоты выбрана из группы, состоящей из Aib⁵¹, Aib⁶⁷, Aib⁶⁹, Pen⁵², Pen⁶¹, A6c⁵⁴, N-Me-Cys⁴⁷ и N-Me-Cys⁴⁸; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Аналог IGF-1 по п.10, где указанный аналог представляет собой:

(N-Me-Cys⁴⁷, Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:26)

(Nle⁵⁹, Aib⁶⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:27)

(N-Me-Cys⁴⁸, Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:28)

(Nle⁵⁹, Aib⁶⁷)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:29)

(hCys⁵², Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:30)

(Aib⁵¹, Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:31)

(Pen⁵², Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:32)

(Nle⁵⁹, Pen⁶¹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:33) или

(A6c⁵⁴, Nle⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:34)

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Аналог IGF-1 по п.2, где A⁵⁹ представляет собой Ile; или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Аналог IGF-1 по п.12, в котором указанная по меньшей мере еще одна замена аминокислоты выбрана из группы, состоящей из Arg⁴⁹, Arg⁵¹, Arg⁵³ и Arg⁵⁸; или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Аналог IGF-1 по п.13, где указанный аналог представляет собой:

(Arg⁵³, Ile⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:35)

(Arg⁴⁹, Ile⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:36)

(Arg⁵¹, Ile⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:37) или

(Arg⁵⁸, Ile⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:38)

или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Аналог IGF-1 по п.2, в котором A⁵⁹ представляет собой Arg, Asp, A6c, Gln, Glu, Ser, Trp или Tyr; или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Аналог IGF-1 по п.15, где указанный аналог представляет собой:

(A6c⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:39)

(Asp⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:40)

(Trp⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:41)

(Ser⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:42)

(Tyr⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:43)

(Glu⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:44)

(Gln⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:45) или

(Arg⁵⁹)hIGF-1(1-70)-OH; (SEQ ID NO:46)

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество аналога по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Способ лечения состояний или заболеваний, опосредованных связыванием рецептора IGF-1, включающий стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества аналога по п.1.

19. Способ по п.18, где указанное состояние или заболевание выбрано из группы, состоящей из низкорослости, ожирения, потери массы, кахексии, анорексии, нейродегенеративных нарушений, связанных с фиброзом состояний, нарушений хрящевой ткани, костных заболеваний, воспалительных нарушений, кишечных нарушений, резистентности к инсулину, диабета, диабетического кетоацидоза, синдрома Рабсона-Менденхолла, ретинопатии, акромегалии, фиброзно-мышечной гиперплазии и сердечных нарушений.

20. Способ по п.19, где указанный субъект, нуждающийся в лечении низкорослости, является пациентом педиатрического профиля, характеризующимся дефицитом инсулиноподобного фактора роста-1 (IGFD), где указанное введение эффективно для лечения IGFD у пациента педиатрического профиля.