



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2490709 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07K 14/605 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2015.05.11
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2014.11.26
- (86) Europeisk søknadsnr 10825678.5
- (86) Europeisk innleveringsdag 2010.10.21
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2012.08.29
- (30) Prioritet 2009.10.23, EP, 09173900
2009.10.23, US, 254490 P
- (84) Utpekte stater AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR
- (73) Innehaver Ferring BV, Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL-Nederland
- (72) Oppfinner ALAGARSAMY, Sudarkodi, 2484 Alto Cerro Cr., San Diego, CA 92109, US-USA
JIANG, Guangcheng, 13330 Kibbings Road, San Diego, CA 92130, US-USA
RIVIERE, Pierre, C/o Ferring B.V. Polaris Avenue 144, NL-2132 JX Hoofddorp, NL-Nederland
SCHTEINGART, Claudio, Daniel, 6912 Fisk Avenue, San Diego, CA 92122, US-USA
SUEIRAS-DIAZ, Javier, 8526 Villa La Jolla Drive 138, La Jolla, CA 92037-2315, US-USA
WISNIEWSKI, Kazimierz, 8274 Chandler Hill Court, San Diego, CA 92127, US-USA
- (74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge
-

- (54) Benevnelse **Peptidiske GLP-2-agonister**
- (56) Anførte publikasjoner WO-A1-97/39031
WO-A1-98/03547
WO-A1-2008/056155
WO-A2-02/066511
WO-A2-2006/117565
US-A1- 2001 027 180
US-A1- 2003 162 703
US-A1- 2007 117 752
M P DECAMBRA ET AL.: "Structural requirements for activity of glucagon-like peptide-2", BIOCHEMISTRY, vol. 39, no. 30, 1 August 2000 (2000-08-01), pages 8888-8894, XP002293748, American Chemical Society ISSN: 0006-2960

Beskrivelse

Område for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår nye forbindelser med agonistisk aktivitet ved GLP-2-resptoren, farmasøytiske sammensetninger omfattende disse samt anvendelsen
5 av forbindelsene for fremstilling av medikamenter til behandling av sykdommer.

Bakgrunn

Glukagon-liknende peptid 2 (GLP-2) er et 33 aminosyrer stort gastrointestinalt (GI) hormon som blir dannet av enteroendokrine celler i tynn- og tykktarmen og blir frigjort inn i blodsirkulasjonen etter måltider. GLP-2 blir også uttrykt i den cerebra-
10 le korteks samt astrocytter. GLP-2 utøver sine biologiske virkninger via spesifikke GLP-2-reseptorer. GLP-2 er avledet fra proglukagon prosessert av prohormonet konvertase (PC) 1/3. Denne prosesseringen resulterer også i GLP-1, glysentin og oksyntomodulin. Når prosessert i alfa-cellene i bukspyttkjertelen av PC 2, resulterer prosesseringen av proglukagon i glukagon.

15 I det store og hele koordinerer den mengde viktige GI-responser innbefattende mukosal trofisk effekt og en økning i tarmabsorpsjon og næringsstoff-assimilering (Lovshin, J. og D. J. Drucker, Ped. Diabetes, 1(1): 49.57, 2001); anti-inflammatoriske aktiviteter; mukosal heling og reparasjon; senket intestinal permeabilitet overfor bakterier og en økning i mesenterisk blodstrøm (Bremholm, L. et al., Scan.
20 J. Gastro. 44(3): 314-319, 2009). Slike egenskaper er forventet å gi terapeutiske fordeler i en mengde tilstander.

GLP-2 spiller en rolle i tarmene fra fødselen av. Forskjellige studier av menneske- og dyrefostre og barn har undersøkt rollen til GLP-2 ved utvikling av tarmene. GLP-2 er funnet å være til stede i navlestrengblod hos menneske ved fødselen ved
25 nivåer som kan sammenlignes med fastenivået hos voksne. (Bodé, S. et al., Neonatology 91(1) 49-53, 2007.) GLP-2 blir utskilt som svar på matinntak og mekanismen hvorved GLP-2 blir skilt ut er regnet for å være etablert ved 24 uker hos menneskefostre. (Yoshikawa, H. et al., Pediatrics Intl. 48(5): 464-469, 2006.) GLP-2 og andre proglukagon-avledete peptider spiller en rolle ved normal tarmut-
30 vikling og håndtering av ernæring. (Amin, H. et al., Pediatrics 121(1): e180-e186, 2008). Det har også blitt bestemt at GLP-2-nivåer er minsket hos for tidlig fødte barn med matintoleranse. Følgelig kan GLP-2 ha terapeutiske fordeler for slike for

tidlig fødte barn. (Ozer, E. A. et al., J. Trop. Pediatr. 55(4): 276-277, 2009). Nekrotiserende enterokolitt (NEC) er en annen tilstand som er assosiert med for tidlig fødte barn og GLP-2 er assosiert med beskyttelse mot NEC i rotter og griser (Izumi, H. et al., J. Nutr. 139(7): 1322-1327, 2009 og Sangild, P.T. et al., Gastroenterology, 130(6): 1776-1792, 2006). Parenteralt fødte neonatale griser lider av arginin-mangel. Grisunger som mottok tilførte GLP-2-infusjoner oppviste forbedrete nivåer av arginin-syntese så vel som forbedringer i mukosal masse og villus-høyde i tynntarmen. (Urschel, K. L. et al., J. Nutr. 137: 601-606, 2007.)

GLP-2 kan ha terapeutisk nytte for pasienter med forskjellige tarmtilstander innbefattende skade på armen og insuffisiens. Spesielt er det antydnet at sykdommer som involverer malabsorpsjon, inflammasjon og/eller mukosal skade, kunne bli lettet ved behandling med GLP-2. Oversiktsartikler som gir en oversikt av de terapeutiske fordeler av GLP, innbefatter Ziegler, T. R. et al., J. Parenter. Enteral Nutr. 23(6 Suppl.): S174-S183, 1999; Drucker, D. J. et al., J. Parenter. Enteral Nutr. 23(5 Suppl.): S98-100, 1999 samt Estall og Drucker, Ann. Rev. Nutr. 26: 391-411, 2006.

Inflammasjon er et symptom på kolitt og de funksjonelle endringer i tarmen som vedvarer selv etter avslutningen av inflammasjonen, har blitt funnet å inkludere en økning i GLP-2 immunoreaktive L-celler. (Lomax, A. E. et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 292: G482-G491, 2007.) Behandling av mus med kolitt med GLP-2 resulterte i en reversering av vekttap, reduksjon i interleukin-I-akspresjon og økning i tarmlengde, krypt-dybde og mukosalt areale. Dette viser at GLP-2 kan assistere heling av tarmen selv ved tilstedeværelse av aktiv inflammasjon av tarmen. (Drucker, D. J. et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 276(1): G79-G91, 1999.) Cøliaki involverer også inflammasjon av tarmen. Studier av mennesker med cøliaki indikerer at GLP-2 kan være en del av den mukosale legingsmekanisme for pasienter med cøliaki. (Caddy, G. R. et al., Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 18(2): 195-202, 2006.) Mus med kolitt viste redusert inflammasjon etter behandling med GLP-2. Dessuten er mekanismen for den anti-inflammatoriske aktivitet av GLP-2 aktivering av suppressoren for cytokin signalisering (SOCS) 3 reaksjonsveien. (Ivory, C. P. A. et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 295: G1202-G1210, 2008.) Ettersom SOCS3 kan være involvert i tumor-suppresjon (Lund, P. K. og R. J. Rigby, Gastroenterology 131(1): 317-319, 2006), viser GLP-2-aktivering av SOCS3 reaksjonsveien at GLP-2 kan ha beskyttende effekter mot tarmkreft.

Barrierefunksjonen av epitellaget hos tynntarmen er relevant for et antall sykdommer. Eksempler innbefatter sepsis og bakteriell peritonitt. GLP-2 reduserer permeabiliteten av epitelbekledningen hos tynntarmen så vel som reduserer apoptose i krypter og villi i tynntarmen. (Lovshin og Drucker.) Den beskyttende effekten av GLP-2 på barrierefunksjonen hos epitel-laget har blitt vist i brannskadepasienter i Kina. (Wang, S. L. Zhonghua Shao Shang Za Zhi 24(5): 396-9, 2008). I akutt pankreatitt finnes det en generell inflammatorisk respons og permeabiliteten av tarmen øker og fører til en økning i transport av bakterier gjennom epitelium av tarmen. Behandling med GLP-2 i rotter med akutt pankreatitt minsket intestinal permeabilitet. (Kouris, G. J. et al., Am. J. Surgery 18(6): 571-575, 2001.) I tillegg forbedret administrasjon av GLP-2 i mus med akutt pankreatitt immunologisk funksjon av tarmen. (Kong, L. S. et al., Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 21(2): 103-106, 2009.) Stress-indusert reduksjon i tarm-barrieren hos mus har også bedret seg ved behandling med GLP-2. (Cameron, H. I. og M. H. Perdue. J. Pharmacol. Exp. Ther. 314(1): 214-220, 2005.) Spesielt har det blitt vist at behandling med GLP-2 forbedrer barrierefunksjonen ved å påvirke både de paracellulære og transcellulære reaksjonsveier. (Benjamin, M. A. et al., Gut 47: 112-119, 2000.) Redusert barrierefunksjon har også vært implikert ved plutselig hypersensitivitet og sen-fase allergisk reaksjon. (Cameron, H. L. et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 284(6): G905-G912, 2003.) Tarmbarrierefunksjon er kompromittert hos diabetiske og fete mus, noe som fører til metabolske sykdommer hos slike mus. Økende endogen GLP-2-produksjon hos slike mus fører til forbedring av tarmbarrierefunksjonen. (Cani, P. D. et al., Gut 58: 1091-1103, 2009.)

Feilaktig absorpsjon hos gamle, som er antatt å medvirke til feilernæring hos denne populasjonen, har blitt vist å bli reversert med GLP-2. (Drozdzowski, L. og A. B. R. Thomson, World J. Gastroenterol. 12(47): 7578-7584, 2006.) GLP-2 regulerer også absorpsjonen av lipider i tarmen så vel som sammensetningen og utskillelsen av triglyserid-rette lipoproteiner fra intestinale enterocytter. (Hsieh, J. et al., Gastroenterology 137(3): 997-1005, 2009.) Intestinal absorpsjon av lipider ble forsterket hos mennesker under GLP-2-administrasjon som påvist ved øket postprandiale plasma-konsentrasjoner av triglyserider og frie fettsyrer. (Meier, J. J. et al., Gastroenterology 130(1): 44-54, 2006). Disse resultatene antyder GLP-2 som en behandling for steatorrhea.

Fordi GLP-2 blir skilt ut i tarmen som reaksjon på inntak av mat og når en pasients energiinntak er forskjellig fra enterisk, kan mangel på GLP-2 føre til forskjellige bi-effekter i tarmene. Dysfunksjon i tarmene følger ofte kreft og behandling derav.

Hos barn som undergår kreftbehandling, ble det vist at dersom energiinntaket var enterisk, forble utskillelsen av GLP-2 normal. (Andreassen, B. U. et al., J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 40(1): 48-53, 2005.) Hos for tidlig fødte barn hvis tarmen ikke er fullstendig utviklet, er matinntaket for det meste parenteralt med noe enteralt for å fremme utviklingen av tarmene. Utskillelse av GLP-2 er viktig for denne utviklingen og det har blitt bestemt at 40% av det totale næringsinntaket bør være enterisk for å sikre normal mukosal proliferasjon og vekst. (Burrin, D. G. et al., Am. J. Clin. Nutr. 71(6): 1603-10, 2000.)

Studier av rotter angående total parenteral ernæring (TPN) viser at TPN resulterer i hypoplasia i tarmmukosaen, noe som i sin tur er assosiert med en reduksjon i immunresponsen og en økning i translokasjon av bakterier fra tarmen til mesenteriske lymfeknuter, leveren og milten. Administrasjon av GLP-2 beskytter mot denne bi-effekten. (Chance, W. T. et al., Am. J. Gastrointest. Liver Physiol. 273: G559-G563, 1997; Chance, W. T. et al., Peptides, 27(4): 883-892, 2006 og Kaji, T. et al., Eur. J. Pharmacol. 596(1-3): 138-145.)

GLP-2 har blitt vist å være involvert i reguleringen av glukose og kan ha nytte ved behandlingen av både diabetes og hyperglycemi. De Heer et al., viste at GLP-2 stimulerer glukagon-utskillelse i de langerhanske øyer hos rotter. (Diabetologia 50(10): 2135-2142, 2007.) Glukagon hever i sin tur glukosenivået i blodet. Wilderman, et al., har vist at ved å endre ekspresjonen av PC i muse alfa-celler fra PC-2 til PC1/3, blir glukagon prosessert for å gi produkter av PC1/3 (GLP-1, GLP-2, oksyntomodulin) i stedet for glukagon. Forfatterne antyder følgelig anvendelighet av GLP-2 ved behandling av diabetes. (Diabetes 56(11): 2744-2752, 2007 og Mol. Ther. 17(1): 191-198, 2008.)

GLP-2 har anvendelighet ved behandling av kort tarmsyndrom (SBS) og relaterte tilstander innbefattende tarmsvikt. SBS-pasienter behandlet med GLP-2 i to år viste bedring i forskjellige målinger innbefattende forbedret nyrefunksjon, reduksjon i avføringsvekt og opprettholdelse av tarmvæske og elektrolyttabsorpsjon ved lavere oralt inntak. Jeppesen, P. B. et al., Gastroenterology Research and Practice, 209, Artikkel 616054. I rotter som undergår seriell transvers enteroplasti (STEP) for behandling av SBS, ble postprandiale nivåer av GLP-2 øket i forhold til rotter med SBS, rotter som ikke hadde undergått STEP. Dessuten økte ekspresjon av GLP-2-reseptor. Forskningen antyder at GLP-2 ville være nyttig til å rettlede bruken av STEP-prosedyren. (Kaji, T. et al., J. Ped. Surgery. 44(8): 1552-1559, 2009). Intestinal absorpsjon etter en reseksjon blir også hjulpet av GLP-2 i rotter. (Perez, A.

et al., J. Parenter. Enteral Nutr. 29(2): 97-101, 2005; Li, H. et al., Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 9(1): 67-70, 2006; Kaji, T. et al., J. Surg. Res. 152(2): 271-280, 2009 og Garrison, A. P. et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 296: G643-G650, 2009.)

5 Tarmen kan bli skadet via både kjemoterapi og strålingsbehandling mot kreft. Administrasjon av teduglutid (en GLP-2-analog) før gamma-bestråling viste en beskyttende effekt i mus. (Booth, C. et al., Cell Proliferation 37(6): 385-400.) Se også Torres, S. et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 69(5): 1563-1571, 2007. GLP-2-behandling har også en beskyttende effekt på tarmen i løpet av kjemoterapi
10 og AIDS-bedring fra skade relatert til kjemoterapi. (Boushey, R. P. et al., Cancer Res. 61: 687-693, 2001 og Tavakkolizadeh, A. et al., J. Surg. Res. 91(1): 77-82, 2000.)

GLP-2 letter også skade i musetarmer grunnet ikke-steroid anti-inflammatoriske medikamenter (NSAID). (Boushey, R. P. et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 277(5): E937-E947, 1999.)
15

GLP-2 er også implikert i gastrisk avslapning hos mus. (Amato, A. et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 296: G678-G684, 2009.) I tillegg inhiberer GLP-2 antral tømning i mennesker. (Nagell, C. F. et al., Scan. J. Gastroenterol. 39(4): 353-358, 2004.) Også relatert til appetitt, inhiberer GLP-2 ghrelin-
20 utskillelse i mennesker. (Banasch, M. et al., Reg. Peptides. 137(3): 173-178, 2006.)

GLP-2 har også blitt studert i hjernen. GLP-2 er involvert i astroglial regenerering i rotter. (Velázquez, E. et al., Eur. J. Biochem. 270(4): 3001-3009, 2003 og Velázquez, E. et al., Mol. Neurobiol. 40: 183-193, 2009.) GLP-2 har blitt vist å ha
25 en cytoprotektive effekt på celler avledet fra det sentrale nervesystem hos rotter. (Lovshin, J. A. et al., Endocrinology. 145(7): 3495-3506, 2004.) GLP-2 har blitt vist å ha anti-depresjonseffekt i mus. (Iwai, T. et al., Behavioural Brain Res. 204(1): 235-240, 2009.) Vrang, N. et al. undersøkte undergrupper av GLP-inneholdende nevroner og deres funksjoner. (Brain Res. 1149: 118-126, 2007.)

30 GLP-2 har videre blitt vist å være effektiv ved behandling av osteoporose. (Henriksen, et al., Bone, 45(5): 833-42, 2009.)

Ytterligere forskning på GLP-2 har undersøkt GLP-2 og autisme /Robertson, M. A. et al., J. Autism Dev. Disord. 38: 1066-1071, 2008), GLP-2 og cAMP-nivåer i rask fjerning (CL) av 3T3-L1 adipocytter (Montrose-Rafizadeh, C. et al., J. Cell Physiol. 172(3): 275-283, 1998).

- 5 WO-A1-2008056155 beskriver GLP-2-analoger som omfatter en eller flere substitusjoner i forhold til h[Gly2]GLP-2 og som kan ha egenskapen med øket tynntarm/tykktarm- og mage/tykktarm-selektivitet.

- WO-A2-2006117565 beskriver GLP-2-analoger som omfatter en eller flere substitusjoner i forhold til [hGly2]GLP-2 og som har forbedret biologisk aktivitet in vivo
10 og/eller forbedret kjemisk stabilitet, f.eks. som funnet i in vitro stabilitets-assays.

WO-A2-02066511 beskriver GLP-2 peptidderivater med en forlenget in vivo halveringstid for behandling og forebygging av gastrointestinale lidelser eller sykdommer så som inflammatorisk tarmsykdom og andre gastrointestinale funksjoner fra et hvert segment av fordøyelseskanalen fra spiserøret til anus.

- 15 WO-A1-9803547 beskriver identifiseringen av antagoniser for glukagon-liknende peptid-2, deres effekter på vekst av gastrointestinalt vev, deres formulering som et farmasøytikum og deres terapeutiske og relaterte anvendelser ved behandling av tarmvev samt metoder for å identifisere antagonister av glukagon-liknede peptid-2.

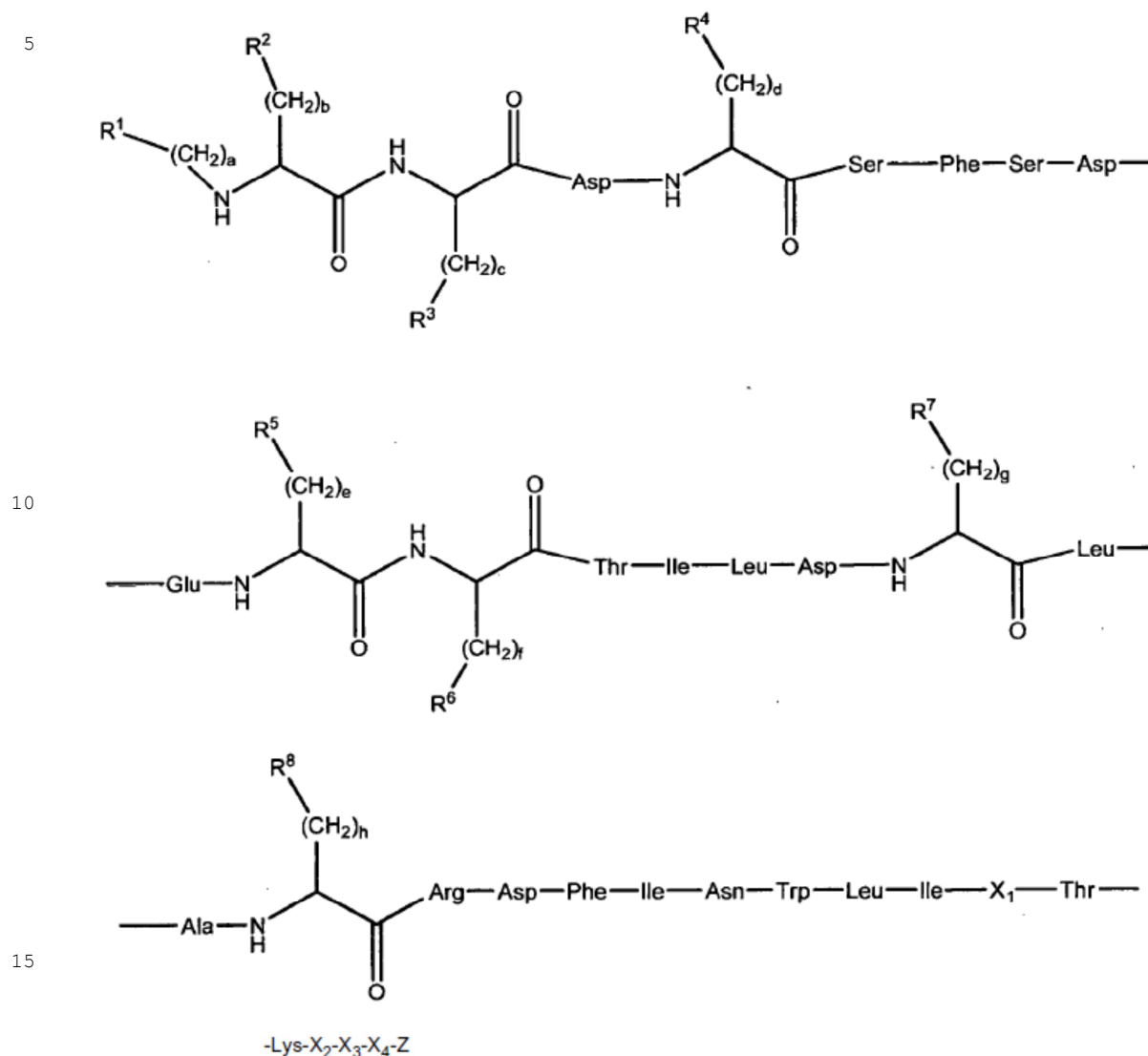
- Nativt GLP-2 er imidlertid ikke en egnet medikamentkandidat ettersom den raskt
20 blir brutt ned av peptidaser (f.eks. DPP IV). Den har derfor en svært kort halveringstid ($t_{1/2}$ =10 min i mennesker) og rask klaring (CL). Visse GLP-2-analoger med noe forbedret CL i forhold til HgIp-2 har blitt laget og brakt til klinisk utvikling innbefattende [Gly2]HgIp2 (teduglutide) og ZP-1846 og ZP-1848. (PCT publikasjon nr. WO/2006/117565.) Selv om den er forbedret i forhold til nativ GLP-2, er det
25 antatt at deres farmakokinetiske egenskaper fremdeles ikke tillater optimal medikamentdosering, noe som begrenser deres kliniske anvendelighet. Følgelig er det behov for GLP-2-analoger med forbedrete farmakokinetiske egenskaper.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- Det er fremskaffet forbindelser, sammensetninger omfattende forbindelsene og
30 fremgangsmåter for anvendelse av forbindelsene, hvor forbindelsene er agonister

for GLP-2-reseptor og har forbedrete farmakokinetiske egenskaper i forhold til for tiden tilgjengelige GLP-2-analoger.

I henhold til en utførelsesform har forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse den generelle formel I:



hvor

R¹ er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, aralkyl og aryl;

a er valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 og 7;

20 R² er heteroaryl;

b er 1 eller 2;

R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H og alkyl;

c og d er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av 0 og 1;

R^5 er metyl;

5 e er 3;

R^6 er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, cykloalkyl, aryl, biaryl, heteroaryl og $-C(O)-NH_2$ hvor aminosyreformelen med sidekjeden ved R^6 er i D-konfigurasjon;

f er valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2 og 3 med det forbehold at dersom R^6 er noe annet enn H, så er f ikke 0;

10 R^7 er valgt fra gruppen bestående av alkyl, cykloalkyl, aryl, biaryl, diaryl, heteroaryl og $-C(O)-NH_2$;

g er valgt fra gruppen bestående av 1, 2 og 3;

R^8 er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, $-CH(OH)-CH_3$;

h er valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2 og 3;

15 X_1 er Gln eller Arg;

X_2 , X_3 og X_4 er hver uavhengig til stede eller fraværende og dersom de er til stede er de uavhengig valgt fra gruppen bestående av Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Asp og Glu og

Z er NR^9R^{10} eller OH, hvor:

20 R^9 og R^{10} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroaralkyl, aralkyl og $-(CH_2)_x-[(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_x-[NH-C(O)-CH_2-O-CH_2]_z-C(O)-NHR^{11}$ hvor:

R^{11} er H eller $-(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_x-C(O)-NH_2$;

hver x er uavhengig valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2 og 3;

hver y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av 3, 4, 5 og 6

z er 0 eller 1 og

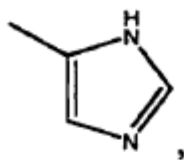
5 R^9 og R^{10} er eventuelt bundet sammen for å danne en 4- til 7-leddet ring som kna være en heterocyklus eller heteroaryl;

samt farmasøytisk akseptable salter derav.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor R^7 og g ikke kan resultere i L-Asn.

10 I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor kombinasjonen av R^6 og f og kombinasjonen av R^7 og g ikke begge kan resultere i aminosyrer valgt fra gruppen bestående av Gly, L-Ala, L-Asn, L-Gln, L-Ser, L-Phe, L-Leu, L-Ile, L-Val og L-His.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor R^1 er H, a er 0, R^2 er



15 og b er 1. Dette gir histidin ved N-terminalen av forbindelsen.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor X_2 , X_3 og X_4 alle er fraværende.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor X_2 , X_3 og X_4 alle er til stede.

I en utførelsesform er aminosyren dannet med sidekjeden ved R^7 i D-konfigurasjon.

20 I en utførelsesform er forbindelsen forbindelse 12, 13, 29, 30, 32, 35, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, eller 70 av Tabell 1, hvor, for hvert eksempel, aminosyren ved posisjon 11 har D-konfigurasjon som vist i Tabell 1.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor Z er NH_2 eller OH.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor Z er NR^9R^{10} og en av R^9 og R^{10} er hydrogen.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor c er 0 og R^3 er H.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor e er 3, R^5 er metyl, f er 1, R^6 er fenyl, g er 1, R^7 er isopropyl, X_2 er Ile, X_3 er Thr, X_4 er Asp og Z er NH_2 eller OH.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor R^3 er hydrogen, c er 0, R^5 er metyl, e er 3, R^6 er fenyl eller 2-tienyl, f er 1, R^7 er fenyl eller isopropyl, g er 1, R^8 er H eller $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ og h er 0 eller 1. I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor Z er NR^9R^{10} og R^9 er hydrogen og R^{10} er aralkyl eller alkyl.

I en utførelsesform er forbindelsen valgt fra gruppen bestående av:

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys- NH_2 ,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys- NH_2 ,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp- NH_2 ,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NHEt,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-4-Pic,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH- $((\text{CH}_2)_2\text{O})_4-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}_2$,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH- $\text{CH}_2-((\text{CH}_2)_2\text{O})_3-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, og

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-isobutyl.

I en utførelsesform er forbindelsen valgt fra gruppen bestående av:

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH₂-((CH₂)₂O)₃-(CH₂)₃-NHCO-CH₂-O-CH₂-CONH₂,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH₂-((CH₂)₂O)₃-(CH₂)₃-NHCO-CH₂-OCH₂-CONH-((CH₂)₂O)₆-(CH₂)₂-CONH₂,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Thr-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH₂,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH₂,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH, og

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH₂.

Det er også fremskaffet en farmasøytisk sammensetning omfattende en eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen eventuelt i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel adjuvant, fortynningsmiddel eller bæremiddel.

Det er også fremskaffet forbindelser ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter for behandling av gruppen bestående av gastrointestinal skade, diaré-sykdommer, intestinal insuffisiens, syre-indusert intestinal skade, arginin-defisiens, idiopatisk hypospermia, fedme, cøliaki, katabolsk sykdom, kjemoterapi-indusert enteritt, febril neutropenia, diabetes, fedme, uriktig absorpsjon av fett, steatorea, autoimmune sykdommer, matallergier, magesår, hypoglykemi, gastrointestinale

barriere-sykdommer, sepsis, bakteriell peritonitt, brannindusert intestinal skade, minsket gastrointestinal bevegelse, inflammatorisk tarmsykdom, tarmsvikt, kjemoterapi-assosiert bakteriemi, tarmtraume, tarmiskemi, mesenterisk iskemi, irritabelt tarmsyndrom, tynntarmsyndrom, underernæring, nekrotiserende enterokolitt, nekrotiserende pankreatitt, neonatal matinntaksintoleranse, NSAID-indusert gastrointestinal skade, ernæringsmessig insuffisiens, total parenteral ernærings-skade på fordøyelseskanalen, neonatal ernæringsmessig insuffisiens, strålings-indusert enteritt, strålingsindusert skade på tarmene, mukositt, pouchitt, iskemi og slag, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til en animalsk pasient som har behov for dette, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, hvor et dyr innbefatter et menneske. Inflammatorisk tarmsykdom innbefatter, men er ikke begrenset til Crohns sykdom og ulcerativ kolitt.

Det er også fremskaffet forbindelser ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter for regulering av appetitt, forsterking, stimulering eller akselerasjon av vekttap, forsterking, stimulering eller akselerasjon av gastrisk avslapning, kontroll av glukosenivåer, forsterking, stimulering eller akselerasjon av sultstilling, øking av intestinal immunfunksjon, forsterking, stimulering eller akselerasjon av intestinal sårløsing, forsterking, stimulering eller akselerasjon av juvenil vekttap; forsterking, stimulering eller akselerasjon av vekttap; forsterking, stimulering eller akselerasjon av neonatal tarmutvikling; forsterking, stimulering eller akselerasjon av føtal eller neonatal utvikling; forhindring av intestinal kreft; forsterking eller stimulering av mukosal integritet; minimering, letting eller forebygging av bakteriell translokasjon i tarmen, forsterking, stimulering eller akselerasjon av helbredelse i tarmen etter kirurgisk inngrep; forebygging av tilbakefall av inflammatorisk tarmsykdom innbefattende Crohns sykdom og ulcerativ kolitt, f.eks. etter kirurgisk inngrep eller opprettelse eller opprettholdelse av energi-homeostase, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til en animalsk pasient som har behov for dette, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen hvor dyret innbefatter et menneske.

Det er også fremskaffet forbindelser ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter for behandling av én av gruppen depresjon, autisme, osteoporose og traumatisk hjerneskade, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til en animalsk pasient som har behov for dette, en terapeutiske effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, hvor et dyr innbefatter et menneske.

Det er også fremskaffet forbindelser ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter for å forsterke, stimulere eller akselerere astroglial regenerering eller forsterking, stimulering eller akselerering av reparasjon eller vekst av sentralnervesystemet, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til en animalsk pasient
 5 som har behov for dette, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen hvor et dyr innbefatter et menneske.

DETALJERT BESKRIVELSE

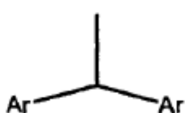
Med mindre noe annet er angitt, har de følgende uttrykk som er benyttet i foreliggende søknad, innbefattende beskrivelsen og kravene, definisjonene gitt nedenfor.
 10 Det må observeres at, som benyttet i beskrivelsen og de medfølgende krav, innbefatter entallsformen «en», «ei» eller «et» eller «den» flertallsformen med mindre sammenhengen klart indikerer noe annet. Definisjonen av standardkjemiske uttrykk kan bli funnet i referansearbeider innbefattende Carey og Sundberg (2007) Advanced Organic Chemistry 5. utg. Vol. a og B, Plenum Press, New York. Utførelsen av foreliggende oppfinnelse vil anvende, med mindre noe annet er angitt, konvensjonelle metoder av syntetisk organisk kjemi, massespektroskopi, preparative og analytiske metoder for kromatografi, proteinkjemi, biokjemi, rekombinante DNA-teknikker og farmakologi som ligger innenfor fagområdet.

«Alkyl» er en eventuelt substituert C_{1-6} rettkjedet alkyl eller eventuelt substituert
 20 C_{3-8} forgrenet alkylkjede innbefattende iso-, sec- og tert-konfigurasjoner.

«Aryl» er et eventuelt substituert mono- eller bicyklisk aromatisk karbocyklisk ring-system på 5-12 karbonatomer. Eksempelvis mono- og bicykliske aromatiske ring-systemer innbefatter eventuelt substituert fenyl og eventuelt substituert naftyl.

«Biaryl» er $-Ar-Ar$ hvor Ar er en arylgruppe.

25

Diaryl er  hvor Ar er en arylgruppe.

«Aralkyl» er en alkylgruppe som har som en substituent, en arylgruppe.

«Heteroaryl» er et eventuelt substituert aromatisk heterocyklisk fem- eller seksleddet ringsystem. Et femleddet heteroaromatisk ringsystem er et monocyklisk
 30 aromatisk ringsystem som har fem ringatomer, hvor 1, 2, 3 eller 4 ringatomer er

uavhengig valgt fra N, O og S. Eksempelvis femleddete heteroaromatiske ringsystemer innbefatter eventuelt substituert imidazolyl, tiazolyl, tienyl, furyl, pyrazolyl og triazolyl. Et seksleddet heteroaromatisk ringsystem er et monocyklisk ringsystem med seks ringatomer, hvor 1, 2, 3 eller 4 ringatomer er uavhengig valgt fra N, O og S. Eksempelvis seksleddete heteroaromatiske ringsystemer innbefatter eventuelt substituert pyridyl, pyrimidyl og pyrazinyl.

Eventuelt substituert betyr at det kan forekomme en eller flere substituentgrupper til stede på en angitt enhet. Substituentenhetene kan være f.eks. fluor- (F), klor- (Cl) og brom (Br)-atomer og alkyl, hydroksy (-OH), alkoksy (-O-alkyl), alkyltio (-S-alkyl), cyano (-CN), amino (-NH₂), amido (-C(O)-NH₂), karboksyl (-C(O)-OH) og C₁₋₆ alkylester (-C(O)-O-alkyl).

Eksempler på farmasøytisk akseptable salter innbefatter syreaddisjonssalter, f.eks. et salt dannet ved reaksjon med hydrohalogensyrer så som saltsyre og mineralsyrer så som svovelsyre, fosforsyre og salpetersyre så vel som alifatiske, alicykliske, aromatiske eller heterocykliske sulfon- eller karboksylsyrer så som maursyre, eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, askorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, druesyre, p-hydroksybenzosyre, emboninsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, hydroksyetansulfonsyre, halobenzensulfonsyre, trifluorediksyre, trifluormetansulfonsyre, toluensulfonsyre, og nafalensulfonsyre. (Se f.eks. Berge et al., J. Pharm. Sci. 66: 1-19, 1977 og Wermuth, G. C. og P. H. Stahl, eds. Pharmaceutical salts: Properties, Selection and Use. Zürich: Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.)

Anvendte forkortelser er:

Forkortelse	Konvensjonelt navn
Bu	Butyl – alkylresiduer kan være ytterligere betegnet som n (normal, dvs. uforgrenet), i (iso), s (sec) og t (tertiær)
Bzl	Benzyl
CH ₃ CN	Acetonitril
DCM	Diklormetan
DIAD	N,N'-diisopropyl azodikarboksylat
DIC	N,N'-diisopropylkarbodiimid
DIPEA	N,N-diisopropyletylamiin
DMF	N,N-dimetylformamid
Et	Etyl
Fmoc	9-fluorenylmetoksykarbonyl
GLP	Glukagon-liknende peptid
GLP-1	Glukagon-liknende peptid 1
GLP-2	Glukagon-liknende peptid 2
GLP-2 reseptor	Glukagon-liknende peptid 2 reseptor
h	Time(r)
HATU	N-((dimetylamino)-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]pyridin-1-ylmetylen)-N-metylmetanaminium heksafluorofosfat N-oksid
hGLP	Humant glukagon-liknende peptid
hGLP-1	Humant glukagon-liknende peptid 1
hGLP-2	Humant glukagon-liknende peptid 2 His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp (SEQ ID NO:1)
hGLP-2 reseptor	Humant glukagon-liknende peptid 2 reseptor
HIPF	1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-propanol
Hmb	2-hydroksy-4-metoksybenzyl
HoAt	1-hydroksy-7-azabenzotriazol
HOBt	N-hydroksybenzotriazol
HPLC	Høyeffekt væskekromatografi
i-Am	Isoamyl (3-metylbutyl)
LC	Væskekromatografi
MS	Massespektrometri
µg	Mikrogram
NMP	N-metylpyrrolidon
Pal	Peptid-amid-linker [5-(4-Fmoc-aminometyl-3,5-dimetoksy-fenoksy)valerinsyre]
PEG	Polyetylenglykol

4-Pic	4-metylpyridyl (γ-pikolyl eller 4-pikolyl)
PS	Polystyren
tBu	tert-butyl
tBuOH	tert-butylalkohol
TEAClO ₄	trietylammoniumperklorat
TEAP	trietylammoniumfosfat
TFA	Trifluoreddiksyre
TG	Tentagel
TIPS	Triisopropylsilan
TPP	Trifenylfosfin
Trt	Trityl [trifenylmetyl, (C ₆ H ₅) ₃ C-]

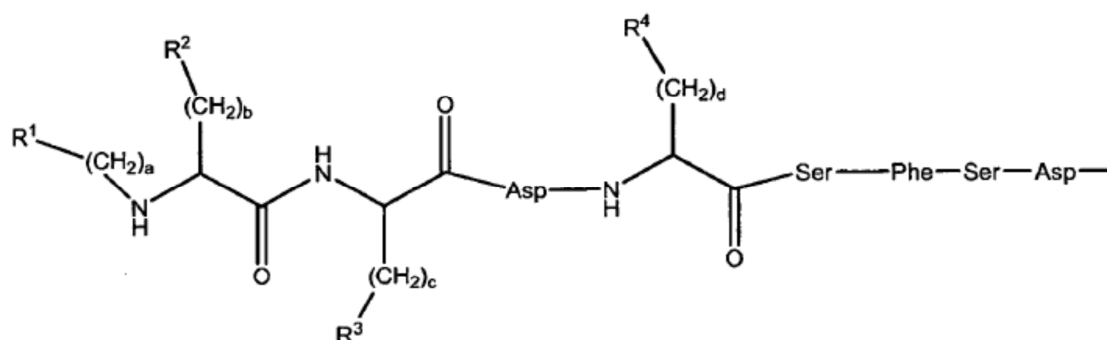
Med mindre noe annet er angitt, ble L-aminosyrer brukt og konvensjonell aminosy-
reterminologi blir benyttet. Eksempler på aminosyrer andre enn de tyve konven-
sjonelle aminosyrene innbefatter:

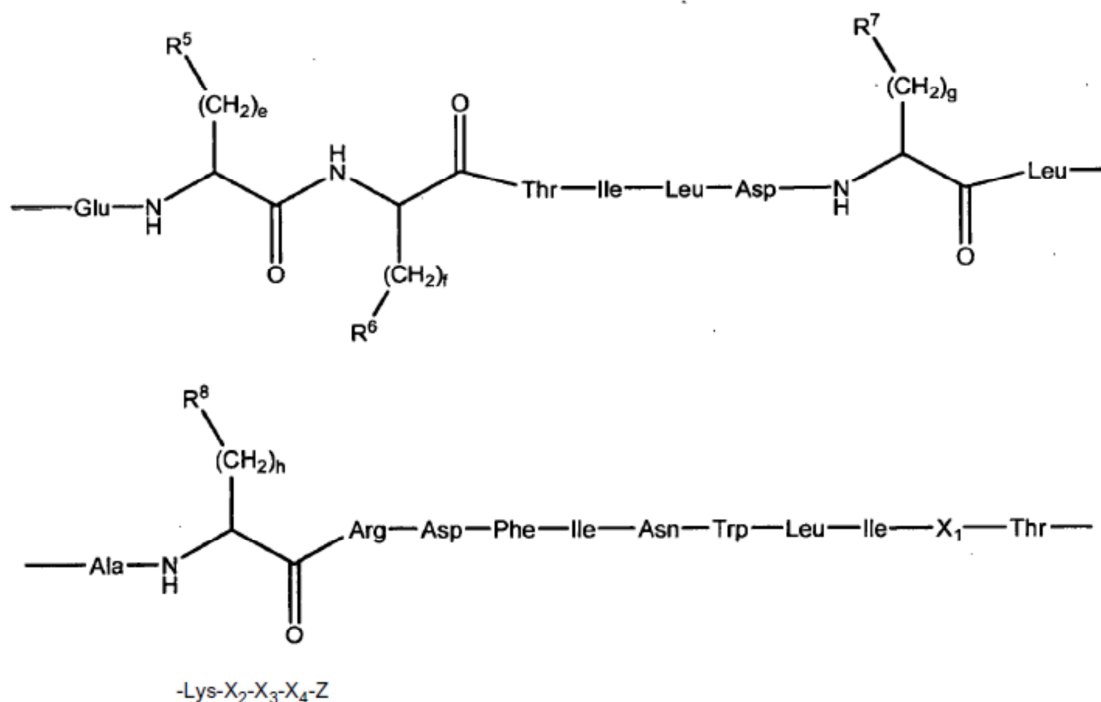
Forkortelse	Konvensjonelt navn
1-Nal	1-naftylamin
2-Nal	2-naftylamin
D-Thi	D- β -(2-tienyl)alanin
Cha	β -cykloheksylalanin
Aph	β -(4-aminofenyl)alanin
D-Cpa	D- β -(4-klorfenyl)alanin
Dip	β,β -difenylalanin
Bip	β -(4,4'-bifenyl)alanin
hPhe	homofenylalanin
D-2-Cpa	D- β -(2-klorfenyl)alanin
D-Fpa	D- β -(4-fluorfenyl)alanin
D-3-Thi	D- β -(3-tienyl)alanin
F-FurAla	D- β -(2-furyl)alanin
D-3-Cpa	D- β -(3-klorfenyl)alanin
Nle	Norleucin
Hol	Homoleucin
2-PhEtHis	N-(2-fenyletyl)histidin
3-MeBuHis	N-(3-metylbutyl)histidin
OctHis	N-(n-oktyl)histidin
EtHis	N-etylhistidin

Forbindelser

I henhold til en utførelsesform har forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse den følgende generelle formel I:

5





hvor:

10 R^1 er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, aralkyl og aryl;

a er valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 og 7;

R^2 er heteroaryl;

b er 1 eller 2;

R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H og alkyl;

15 c og d er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av 0 og 1;

R^5 er metyl;

e er 3;

R^6 er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, cykloalkyl, aryl, biaryl, heteroaryl og $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, hvor aminosyren dannet med sidekjeden ved R^6 er i D-konfigurasjon;

f er valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2 og 3, med det forbehold at dersom R^6 er noe annet enn H, så er f ikke 0;

R^7 er valgt fra gruppen bestående av alkyl, cykloalkyl, aryl, biaryl, diaryl, heteroaryl og $-C(O)-NH_2$;

5 g er valgt fra gruppen bestående av 1, 2 og 3;

R^8 er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, $-CH(OH)-CH_3$;

h er valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2 og 3;

X_1 er Gln eller Arg;

10 X_2 , X_3 og X_4 er hver uavhengig til stede eller fraværende, og dersom de er til stede er de uavhengig valgt fra gruppen bestående av Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Asp og Glu;

Z er NR^9R^{10} eller OH, hvor

R^9 og R^{10} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroaralkyl, aralkyl og $-(CH_2)_x-[(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_x-[NH-C(O)-CH_2-O-CH_2]_z-C(O)-NHR^{11}$, hvor

15 R^{11} er H eller $-(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_n-C(O)-NH_2$

hvor hver x er uavhengig valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2 og 3,

hver y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av 3, 4, 5 og 6,

z er 0 eller 1 og

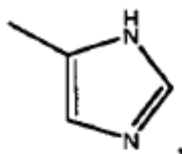
20 R^9 og R^{10} er eventuelt bundet sammen for å danne en 4- til 7-leddet ring som kan være en heterocyklus eller en heteroaryl;

samt farmasøytisk akseptable salter derav.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor R^7 og g ikke kan resultere i L-Asn.

I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor kombinasjonen av R^6 og f og kombinasjonen av R^7 og g ikke begge kan resultere i en aminosyre valgt fra gruppen bestående av Gly, L-Ala, L-Asn, L-Gln, L-Ser, L-Phe, L-Leu, L-Ile, L-Val og L-His.

- 5 I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor R^1 er H, a er 0, R^2 er



og b er 1. Dette gir histidin som den første aminosyren ved N-terminalen av forbindelsen.

- 10 Alternativt er forbindelsen av formel I hvor X_2 , X_3 og X_4 alle er fraværende.

I en annen utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor X_2 , X_3 og X_4 alle er til stede.

I en utførelsesform er aminosyren dannet med sidekjeden ved R^7 i D-konfigurasjon.

- 15 I en utførelsesform er forbindelsen forbindelse 12, 13, 29, 30, 32, 35, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 og 70 av Tabell 1 hvor, for hvert eksempel, aminosyren ved posisjon 11 er i D-konfigurasjon.

I en annen utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor Z er NH_2 eller OH.

- 20 I en annen utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor Z er NR^9R^{10} og en av R^9 og R^{10} er hydrogen.

I en annen utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor c er 0 og R^3 er H.

I en annen utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor e er 3, R^5 er metyl, f er 1, R^6 er fenyl, g er 1, R^7 er isopropyl, X_2 er Ile, X_3 er Thr, X_4 er Asp og Z er NH_2 eller OH.

I en annen utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor R^3 er hydrogen, c er 0, R^5 er metyl, e er 3, R^6 er fenyl eller 2-tienyl, f er 1, R^7 er fenyl eller isopropyl, g er 1, R^8 er H eller $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ og h er 0 eller 1.

5 I en utførelsesform er forbindelsen av formel I hvor Z er NR^9R^{10} og R^9 er hydrogen og R^{10} er aralkyl eller alkyl.

Eksempelvis forbindelser ifølge oppfinnelsen og referanseforbindelser indikert med «Ref» er gitt i Tabell 1. Eksempelvis forbindelsesstrukturer er definert i forhold til nativ hGLP-2 som er His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp
 10 (SEQ ID NO:1)

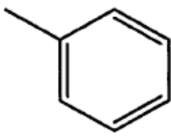
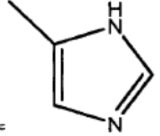
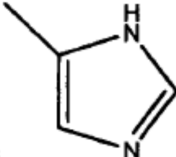
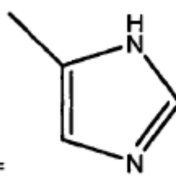
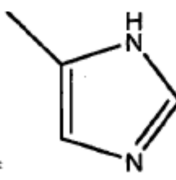
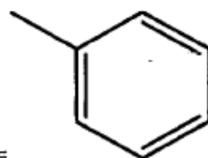
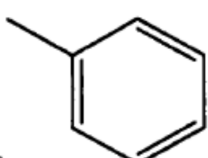
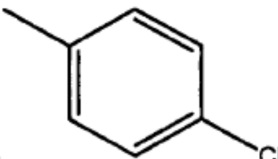
Tabell 1. Eksempelvis forbindelser ifølge oppfinnelsen

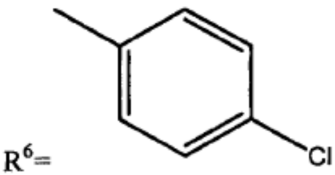
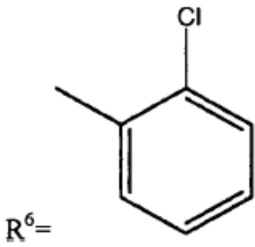
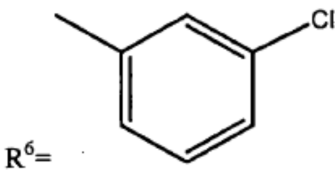
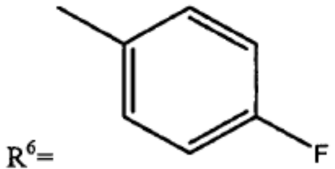
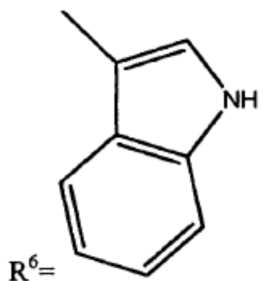
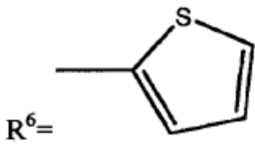
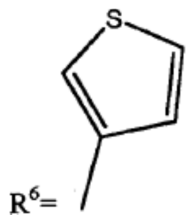
Forbindelse	Struktur	Fri base M.W.
1 Ref.	[Gly2,D-Ala4,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3417,8
2 Ref.	[2-PhEtHis1,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3522,0
3 Ref.	[3-MeBuHis1,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3487,9
4 Ref.	[OctHis1,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3530,0
5 Ref.	[Gly2,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH-i-Am	3473,8
6 Ref.	[Gly2,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH-Et	3431,8
7 Ref.	[Gly2,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH-Bzl	3493,8
8 Ref.	[Gly2,Nle10,D-Phe16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3436,8
9 Ref.	[Gly2,Nle10,Phe16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3436,8
10 Ref.	[Gly2,Nle10,Arg28] hGLP-2 (1-30)-NH-i-Am	3501,9
11 Ref.	[Gly2,Nle10,Leu16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3402,8
12	[Gly2,Nle10,D-Asn11] hGLP-2 (1-30)-NH-i-Am	3473,9
13	[Gly2,Nle10,D-Phe11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3436,8
14 Ref.	[Gly2,Nle10,Phe11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3436,8
15 Ref.	[Gly2,Nle10,Leu11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3402,8
16	[Gly2,Nle10,D-Leu11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3402,8
17 Ref.	[Gly2,Nle10,1-Nal16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3486,9
18 Ref.	[Gly2,Nle10,Tyr16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3452,8
19 Ref.	[Gly2,Nle10,His16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3426,8
20 Ref.	[Gly2,Nle10,2-Nal16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3486,9
21 Ref.	[Gly2,Nle10,Thi16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3442,9
22 Ref.	[Gly2,Nle10,Trp16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3475,9
23 Ref.	[Gly2,Nle10,Cha16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3442,9
24 Ref.	[Gly2,Nle10,Aph16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3451,9
25 Ref.	[Gly2,Nle10,Cpa16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3471,3
26 Ref.	[Gly2,Nle10,Dip16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3512,9
27 Ref.	[Gly2,Nle10,Bip16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3512,9
28 Ref.	[Gly2,Nle10,hPhe16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3450,9
29	[Gly2,Nle10,D-Cpa11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3471,3
30	[Gly2,Nle10,D-Trp11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3475,9
31 Ref.	[Gly2,Nle10,Ile11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3402,8
32	[Gly2,Nle10,D-Thi11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3442,9
33 Ref.	[Gly2,Nle10,Cpa11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3471,3
34 Ref.	[Gly2,Nle10,His11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3426,8
35	[Gly2,Nle10,D-His11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3426,8

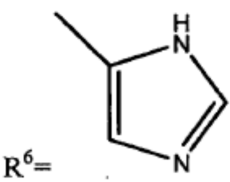
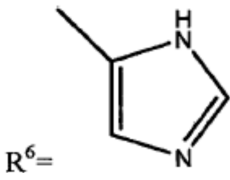
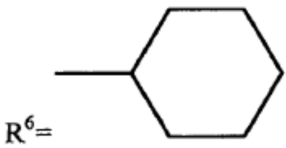
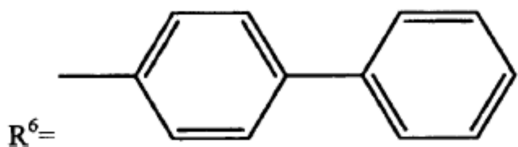
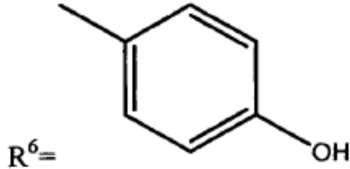
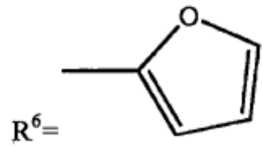
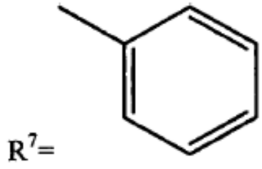
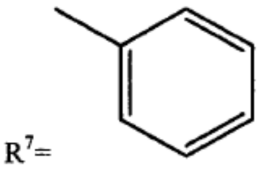
36 Ref.	[Gly2,Nle10,Cha11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3442,9
37 Ref.	[Gly2,Nle10,Hol11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3416,8
38 Ref.	[Gly2,Nle10,Bip11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3512,9
39	[Gly2,Nle10,D-Tyr11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3452,8
40	[Gly2,Nle10,D-2-Cpa11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3471,3
41	[Gly2,Nle10,D-Fpa11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3454,8
42	[Gly2,Nle10,D-3-Thi11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3442,9
43	[Gly2,Nle10,D-FurAla11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3426,8
44	[Gly2,Nle10,D-3-Cpa11] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3471,3
45	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Leu16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3441,9
46	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Phe16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3475,9
47	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3469,9
48	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3435,9
49	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Tyr16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3485,9
50	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Tyr16] hGLP-2 (1-30)-NH ₂	3491,9
51	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH ₂	3765,3
52	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16,Thr19] hGLP-2(1-30)-NH ₂	3465,9
53	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH ₂ Et	3793,3
54	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH-4-Pic	3856,3
55	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH-((GH ₂) ₂ O) ₄ -(CH ₂) ₂ -C(O)-NH ₂	4012,5
56	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH-CH ₂ -((CH ₂) ₂ O) ₃ -(CH ₂) ₃ -NHC(O)-CH ₂ -O-CH ₂ -C(O)-NH ₂	4083,6
57	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH-isobutyl	3821,3
58	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH-Benzyl	3855,3
59	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-OH	3766,2
60	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2(1-33)-NH-CH ₂ -((CH ₂) ₂ O) ₃ -(CH ₂) ₃ -NH-C(O)-CH ₂ -O-CH ₂ -C(O)-NH ₂	4134,6
61	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2(1-33)-NH-CH ₂ -((CH ₂) ₂ O) ₃ -(CH ₂) ₃ -NH-C(O)-CH ₂ -OCH ₂ -C(O)-NH-((CH ₂) ₂ O) ₆ -(CH ₂) ₂ -C(O)-NH ₂	4453,0
62	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Leu16,Thr19] hGLP-2(1-33)-NH ₂	3805,3
63	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2(1-33)-NH ₂	3799,2
64	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2(1-33)-OH	3800,2
65	[Gly2,Nle10,D-3-Cpa11,2-Na116] hGLP-2(1-33)-NH ₂	3883,7
66	[Gly2,Nle10,D-3-Cpa11,Phe16] hGLP-2(1-33)-NH ₂	3833,7
67	[Gly2,Nle10,D-3-Cpa11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH ₂	3799,6
68	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Phe16] hGLP-2(1-33)-NH ₂	3805,2

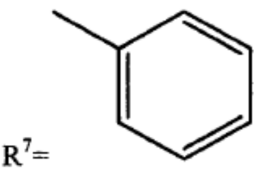
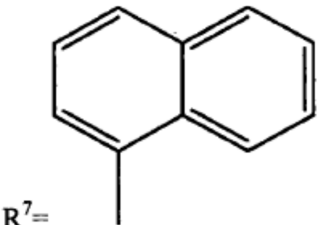
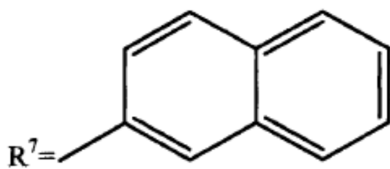
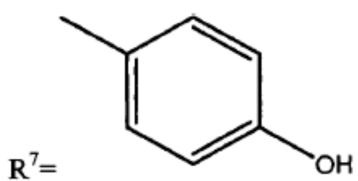
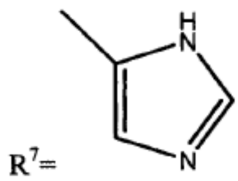
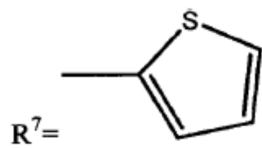
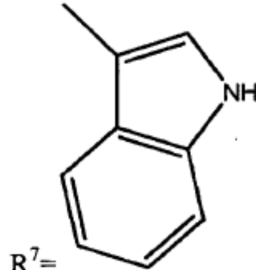
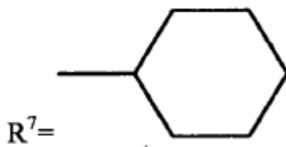
69	[Gly2,D-Ala4,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH ₂	3779,3
70	[EtHis1,D-Ala4,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2(1-33)-NH ₂	3821,4

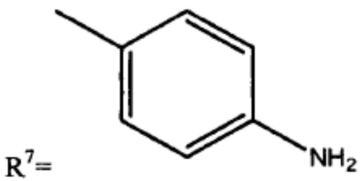
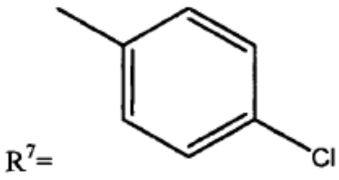
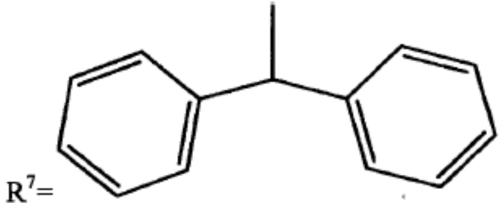
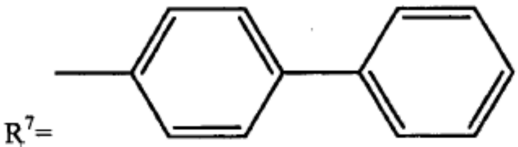
Tabell 2. Nøkkel til aminosyrenomenklatur

Aminosyre	Posisjon	Kravnomenklatur	
2-PhEtHis	1	$R^1 = $  $, R^2 = $ 	a=2, b=1
3-MeBuHis	1	$R^1 = -CH(CH_3)_2, R^2 = $ 	a=2, b=1
OctHis	1	$R^1 = -CH_3, R^2 = $ 	a=7, b=1
EtHis	1	$R^1 = -CH_3, R^2 = $ 	a=1, b=1
Gly	2	$R^3 = H$	c=0
D-Ala	4	$R^4 = H$	d=1
Nle	10	$R^5 = -CH_3$	e=3
D-Asn	11	$R^6 = -C(O)-NH_2$	f=1
D-Phe	11	$R^6 = $ 	f=1
Phe	11	$R^6 = $ 	f=1
Leu	11	$R^6 = -CH(CH_3)_2$	f=1
D-Leu	11	$R^6 = -CH(CH_3)_2$	f=1
Cpa	11	$R^6 = $ 	f=1

D-Cpa	11	 $R^6 =$	f=1
D-2-Cpa	11	 $R^6 =$	f=1
D-3-Cpa	11	 $R^6 =$	f=1
D-Fpa	11	 $R^6 =$	f=1
D-Trp	11	 $R^6 =$	f=1
Ile	11	$R^6 = -CH(CH_3)-CH_2-CH_3$	f=0
D-Thi	11	 $R^6 =$	f=1
D-3-Thi	11	 $R^6 =$	f=1

His	11		f=1
D-His	11		f=1
Cha	11		f=1
Hol	11	$R^6 = -CH(CH_3)_2$	f=2
Bip	11		f=1
D-Tyr	11		f=1
D-FurAla	11		f=1
D-Phe	16		g=1
Phe	16		g=1

hPhe	16		g=2
Leu	16	$R^7 = -CH(CH_3)_2$	g=1
1-Nal	16		g=1
2-Nal	16		g=1
Tyr	16		g=1
His	16		g=1
Thi	16		g=1
Trp	16		g=1
Cha	16		g=1

Aph	16		g=1
Cpa	16		g=1
Dip	16		g=0
Bip	16		g=1
Thr	19	$R^8 = -CH(OH)-CH_3$	h=0

Syntese

5 α -aminosyrederivater ble kjøpt inn fra kommersielle forhandlere (Bachem, Novabiochem og Peptides International). Resiner ble kjøpt inn fra kommersielle forhandlere (Applied Biosystems og Novabiochem). Alle andre reagenser, kjemikalier og oppløsningsmidler ble kjøpt inn fra Sigma-Aldrich, Fluka og Acros Organics.

10 Forbindelsene heri ble syntetisert ved standard metoder innen fastfase peptidkjemi som anvender Fmoc-metodologi og et Applied Biosystems Pioneer «Peptide Synthesis System» kontinuerlig strøm automatisk peptidsyntetisator eller an Applied Biosystems 433A automatisk peptidsyntetisator med syklus-protokoller angitt av Applied Biosystems.

15 Preparativ HPLC ble utført på en Walters Delta Prep LC 400 ved å bruke en PrepPack-patron Delta-Pack C18, 300Å, 15 μ m, 47 x 300 mm ved en strømningshastighet på 100 ml/min. Analytisk revers fast HPLC ble utført på en Walters 600 væskechromatograf ved å anvende en Vydac-kolonne 218TP54, C18 (5 μ m, 4,6 x

250 mm) ved en strømningshastighet på 2 ml/min. Endelig forbindelsesanalyse ble utført på en Agilent Technologies 1200 Serie kromatograf ved revers fase HPLC på en Phenomenex MAX-RP 80Å C18-kolonne (4 µm, 2 x 150 mm) ved en strømningshastighet på 0,3 ml/min. Massespektra ble funnet på et MAT Finnegan LCQ
 5 elektrospray massespektrometer. Resultatene av sluttforbindelsesanalysen er gitt for de eksempelvisse forbindelsene i Tabell 1.

Med mindre noe annet er angitt ble alle reaksjoner utført ved romtemperatur. Den følgende standard referanselitteratur gir ytterligere retningslinjer for generelt eksperimentelt oppsett så vel som tilgjengeligheten av nødvendig startmateriale og
 10 reagenser: Kates, S.A., Albericio, F., Eds., Solid Phase Synthesis: A Practical Guide, Marcel Dekker, New York, Basel, 2000; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley Sons Inc., 2nd Edition, 1991; Stewart, J.M., Young, J.D., Solid Phase Synthesis, Pierce Chemical Company, 1984; Bisello, et al., J. Biol. Chem. 1998, 273, 22498-22505; Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 1963, 85,
 15 2149-2154; og Chang og White P.D., 'Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: a Practical Approach', Oxford University Press, Oxford, 2000.

N-α-Fmoc-Pal-PEG-PS-resin (Applied Biosystems, Foster City, California) ble brukt som et startmateriale for C-terminale primære karboksylamid-peptider. N-α-Foc beskyttete aminosyrer bundet til NovaSyn® TGT-reisinet (Novabiochem, San Diego, California) ble brukt som startmateriale for peptider med en fri karboksyl C-terminal.
 20

De følgende beskyttende grupper ble benyttet til å beskytte de angitte aminosyre sidekjede funksjonelle grupper: 2,2,4,6,7-pentametyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl (Arg); t-butyl-gruppe (Glu, Asp, Ser, Thr og Tyr), trityl-gruppe (His, Gln og Asn), t-butoksykarbonyl-gruppe (Lys og Trp).
 25

All kobling av Fmoc-beskyttede aminosyrer ble utført med HATU/DIPEA i DMF. Enkle koblinger på 35-50 minutter med et 4 gangers overskudd av aktiverte Fmoc-beskyttede aminosyrer ble brukt i løpet av syntesen. Fjerning av Fmoc beskyttelsesgruppen ble utført med en seks minutters strømningsvask av peptidresinet med
 30 30% piperidin i DMF på Pioneer eller 20% piperidin/NMP med UV-overvåkning på ABI 433A syntetisatoren.

Peptidanaloger hvor a=0 og R¹=H ble satt sammen automatisk på resinet inntil posisjon 5-residuet hadde blitt koblet. Den N-terminale Fmoc beskyttende gruppe ble

så fjernet og (1-4)-fragmentet ble innført manuelt i 2 ekvivalentmengder av en fullstendig beskyttet N^α-Boc-tetrapeptid karboksylsyre i en enkelt kobling utført med DIC/HOBt i DMF. Tetrapeptidet var fremstilt separat ved manuell syntese på H-Gly-2-Cl-Trityl-resin (Novabiochem).

- 5 Peptidanaloger hvor $a \neq 0$ eller, dersom $a=0$, så er $R^1 \neq H$ og $d=0$ og $R^4=H$ ble satt sammen automatisk på resinet inntil posisjon 4 Gly-residuet hadde blitt koblet. Gly-residuet ble innført med Hmb (2-hydroksy-4-metoksybenzyl)-stammen beskyttende gruppen som Fmoc-Hmb(Fmoc)Gly-OH. De N-terminale Fmoc beskyttende grupper ble fjernet og fri Fmoc-Asp(OtBu)-OH (5 ekvivalenter) ble koblet manuelt
- 10 ved å bruke DIC i DCM. De to gjenværende residuene ble innført manuelt ved å bruke 4 ekvivalenter av Fmoc-beskyttede aminosyrer/DIC/HOBt i DMF. Den N-terminale Fmoc-gruppen ble erstattet med 2-nitrobenzensulfonylgruppen og det resinbundne sulfonamidet ble alkylert med en passende primær alkohol under Mitsunobu reaksjonsbetingelser (10 ekvivalenter av alkohol/TPP/DIAD i DME over nat-
- 15 ten). 2-nitrobenzensulfonylgruppen ble så fjernet med 5% kaliumtiofenolat i DMF.

- Ved avslutning av peptidsyntesen ble peptidene vasket med DCM og tørket in vacuo. Peptidene ble behandlet med TFA/H₂O/TIPS 44:3:2 (v/v/v, 25 ml) i 2 timer for å fjerne de sidekjedebeskyttende gruppene med samtidig spaltning av peptidet fra resinet. Peptidet ble filtrert, utfelt med kjølig t-butylmetyleter, sentrifugert
- 20 (faststoffet ble beholdt), vasket med t-butylmetyleter, oppløst på nytt i acetonitril-H₂O, frysetørket og rensset med preparativ HPLC.

- Opprensning av peptidene ble utført med preparativ HPLC. Hver grovpeptid ble rensset med enten buffersystem P eller buffersystem C eller P fulgt av C. Fraksjonene med en renhet som overgikk 93%, bestemt med revers fase analytisk HPLC,
- 25 ble slått sammen og satt på nytt på kolonnen og eluert med buffer T for å gi trifluoracetatsalter. For å oppnå acetatsalter ble fraksjonene fra utføringer med buffer P eller C, satt på nytt på kolonnen og kolonnen ble vasket med 5 volumdeler av 0,1 M ammoniumacetat. Sluttproduktet ble eluert med buffer A. Fraksjonene ble slått sammen og frysetørket.

Tabell 3. Buffersammensetninger

Buffer	Komponent A	Komponent B
P	0,25 M Trietylammoniumfosfat (TEAP) (pH 2,3 eller pH 7,0)	60% acetonitril, 40% Komponent A
C	0,1 M Trietylammoniumperklorat (TEAClO ₄) (pH 2,3)	65% acetonitril, 35% Komponent A
T	0,1% trifluoreddiksyre (TFA)	60% acetonitril, 0,1% TFA
A	2% eddiksyre (AcOH)	60% acetonitril, 2% AcOH

Ytterligere syntese

For å syntetisere de C-terminale sekundære/tertiære karboksylamid-peptider (hvor
 5 minst en av R⁹ eller R¹⁰ ikke er H), ble de fullstendig beskyttede C-terminale kar-
 boksylsyrepeptider spaltet fra NovaSyn® TGT-resinet med HIPF/DCM ¼ (v/v)-
 blanding og ble derpå koblet i oppløsning DIC/HOAt i tørr kloroform/2,2,2-
 trifluoretanol 1/3 oppløsningsmiddelsystemet. Beskyttelsesgruppene ble deretter
 fjernet med TFA/H₂O/TIPS 44:3:2 (v/v/v)-blandingen og analogene ble rensset med
 10 preparativ HPLC. Metodene er velkjente innen faget, f.eks. som beskrevet i M.
 Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo, Editors; Synthesis of Peptides and Pepti-
 domimetics, Houben-Weyl, Vols E22a til E22e, Georg Thime Verlag, 2004.

I en annen utførelsesform kan sekundære amider så som forbindelser ifølge forelig-
 gende oppfinnelse hvor R⁹ er hydrogen og R¹⁰ ikke er hydrogen, bli fremstilt på
 15 fastfase som beskrevet i "Backbone Amide Linker (BAL) Strategy for Solid-Phase
 Synthesis of C-Terminal-Modified and Cyclic Peptides," Knud J. Jensen, Jordi Alsina,
 Michael F. Songster, Josef Vágner, Fernando Albericio, og George Barany, Journal
 of the American Chemical Society 1998 120 (22), 5441-5452 og "An Alkanesulfon-
 amide "Safety-Catch" Linker for Solid-Phase Synthesis," Bradley J. Backes og Jo-
 20 nathan A. Ellman, The Journal of Organic Chemistry 1999 64 (7), 2322-2330.

I atter en annen utførelsesform kan terciære eller cykliske amider så som forbindel-
 ser ifølge foreliggende oppfinnelse hvor ingen av R⁹ eller R¹⁰ er hydrogen og R⁹ og
 R¹⁰ er eventuelt bundet sammen for å danne en ring, bli fremstilt på fastfase som
 beskrevet i "Structure-Based Design and Synthesis of High Affinity Tripeptide
 25 Ligands of the Grb2-SH2 Domain," Pascal Furet, Brigitte Gay, Giorgio Caravatti,
 Carlos Garcia-Echeverria, Joseph Rahuel, Joseph Schoepfer, og Heinz Fretz, Journal
 of Medicinal Chemistry 1998 41 (18), 3442-3449.

GLP-2 Reseptoragonist-aktivitet

Agonist-aktiviteter av forbindelser ifølge oppfinnelsen på hGLP-2-reseptoren ble bestemt i et transkripsjonelt reporter-gen-assay ved å transfektere transient et hGLP-2-reseptor ekspresjons-DNA inn i en human embryonisk nyre (HEK-293) cellelinje sammen med et reporter-DNA som inneholder intracellulære cAMP-responsive promoterelementer som regulerer ekspresjonen av ildflue-luciferase. Se f.eks. Himmler et al., J. Recept. Res., (1993), 13, 79-74 for videre retningslinjer angående dette assayet. Celler ble eksponert til serielle fortynninger av forbindelser fortynnet halv-log per dose i 5 timer fulgt av lysis av cellene, bestemmelse av luciferase-aktivitet og bestemmelse av forbindelses-effektiviteter og EC₅₀-verdier via ikke-lineær regresjon. hGLP-2, den 33 aminosyrers endogene ligand, ble brukt som innvendig kontroll i hvert forsøk. Dataene oppviste normal variasjon i individuelt utførte assays.

In vitro-assayresultater (EC₅₀-verdi for hGLP-2 reseptor-effekt som geometrisk middeler verdi uttrykt i nanomol (nM)) for forbindelsene i Tabell 1, var i området fra omkring 0,01 nM til omkring 1 nM. Hver testet forbindelse var lik i effekt eller kraftigere ved hGLP-2-reseptoren enn den endogene ligand i disse assayene.

Resultatene ovenfor indikerer at forbindelsene beskrevet heri ligger innenfor omfanget av oppfinnelsen og kan f.eks. være nyttige for sikker og effektiv behandling av mennesker.

Farmakokinetika

Farmakokinetiske (PK) parametere av illustratoriske agonister av GLP-2-reseptor ble bestemt i Sprague-Dawley hannrotter etter intravenøs bolus-injeksjon av forbindelser ved doser på 0,1-1,0 mg/kg. Tre eller firedobbelt kanylerte dyr per forbindelse ble dosert via halspulsåren, blodprøver ble samlet opp ved flere intervaller via karotid-arterien og plasmaprøver ble fremstilt fra fullblod ved å bruke K₂EDTA som antikoaguleringsmiddel. Etterfølgende bioanalyse av prøver innbefattet forbindelsesekstraksjon og plasmakonsentrasjonsbestemmelse ved å bruke standard LC/MS/MS-metoder. Analytt-konsentrasjonen ble regnet ut fra intern standard normalisert toppareale og kalibreringskurver.

For utregning av PK-parametere ble forbindelses konsentrasjons-tids-kurvene analysert med ikke-kompartmental dataanalyse programpakke PK. Solutions 2,0™

(Summit Research Services, Montrose CO). Den systemiske fjerning per kg kroppsvekt (CL) ble regnet ut som dosen per kg kroppsvekt delt på AUC ekstrapolert til uendelig basert på trapesoid utregning (AUC_{∞}). De angitte verdier er den aritmetiske middelerdi og standardavvik fra antallet dyr benyttet for hver forbindelse som vist i Tabell 3.

Hver testet forbindelse var lik i fjerning og oppviste en markert lavere fjerning enn hGLP-2 og teduglutide. Data fra de undersøkte forbindelsene er vist i Tabell 3.

Tabell 4. PK-data

Forb. Nr.	Dose (mg FB/kg)	CL (ml/kg/min)		n
		Gj.snitt	Standardavvik	
1	0,20	7,1	0,7	4
5	0,20	1,2	0,1	3
6	0,20	6,3	1,0	3
10	0,18	1,5	0,2	3
11	0,20	0,84	0,06	3
13	0,20	1,2	0,0	3
15	0,20	2,8	0,1	3
16	0,20	3,3	0,4	3
17	0,20	0,43	0,03	3
18	0,20	1,2	0,1	3
20	0,18	0,28	0,05	3
22	0,20	0,50	0,02	3
23	0,20	0,41	0,05	3
24	0,20	1,9	0,1	3
26	0,20	0,33	0,03	3
28	0,20	0,44	0,04	3
29	0,20	0,51	0,02	3
30	0,20	1,2	0,1	3
31	0,18	5,6	0,2	3
32	0,20	1,1	0,1	3
39	0,20	4,9	0,2	3
40	0,20	0,73	0,09	3
42	0,20	1,3	0,1	3
44	0,20	0,32	0,02	3
45	0,20	0,33	0,03	3
46	0,20	0,26	0,02	3
47	0,20	0,30	0,03	3
48	0,20	0,37	0,04	3
49	0,20	0,48	0,07	3
50	0,20	0,52	0,07	3
51	0,20	0,27	0,04	3
51	0,10	0,20	0,02	3
52	0,20	0,49	0,04	3
53	0,20	0,19	0,02	3

54	0,20	0,27	0,01	3
55	0,20	0,23	0,09	3
56	0,20	0,28	0,01	3
57	0,20	0,17	0,01	3
58	0,20	0,10	0,01	3
59	0,20	0,22	0,07	7
60	0,20	0,29	0,02	3
61	0,20	0,16	0,04	3
62	0,20	0,28	0,03	3
63	0,20	0,24	0,02	3
64	0,20	0,15	0,03	3
66	0,20	0,12	0,01	3
68	0,20	0,15	0,09	3
hGLP-2	1,0	24,6	2,3	4
teduglutide	1,0	8,0	0,3	4
teduglutide	0,20	9,9	2,1	15
ZP-1846	0,20	2,8	0,4	3
ZP-1848	0,20	2,4	0,4	3

Farmasøytiske sammensetninger

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det i et ytterligere aspekt fremskaffet anvendelsen av en forbindelse av formel (I) som definert heri, som et farmasøytikum.

- 5 I henhold til foreliggende oppfinnelse er det i et ytterligere aspekt fremskaffet en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av formel (I) som definert heri, som aktiv bestanddel i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel adjuvant, fortynningsmiddel eller bæremiddel.

- 10 Den farmasøytiske sammensetningen kan være tilpasset for oral, intravenøs, topisk, intraperitoneal, nasal, bukkal, intraokular, intra-aural, sublingval, intramuskulær og subkutan administrasjon og for administrasjon via luftveiene f.eks. i form av en aerosol eller som et luftsuspendert fint pulver. Sammensetningen kan således f.eks. være i form av tabletter, kapsler, pulvere, mikropartikler, granuler, siruper, suspensjoner, oppløsninger, transdermale plastre eller suppositorier.

Det bør bemerkes at den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan inkludere to eller flere av de ovennevnte forbindelsene.

Den farmasøytiske sammensetningen kan eventuelt omfatte f.eks. minst et ytterligere additivvalgt fra et desintegreringsmiddel, bindemiddel, smøremiddel, smaksstoff, 5 preservativ, fargemiddel og enhver blanding derav. Eksempler på slike og andre additiver kan finnes i 'Handbook of Pharmaceutical Excipients'; Ed. A.H. Kibbe, 3rd Ed., American Pharmaceutical Association, USA and Pharmaceutical Press UK, 2000.

Den farmasøytiske sammensetningen kan bli tilpasset for parenteral administrasjon 10 f.eks. ved injeksjon. Formuleringer som er egnet for parenteral administrasjon innbefatter vandige og ikke-vandige, isotone, sterile injeksjonsoppløsninger som kan inneholde antioksydanter, buffere, bakteriostatika og oppløsningsmidler som gjør formuleringen isoton med blodet hos den tiltenkte mottaker, samt vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan innbefatte suspensjonsmidler, oppløsningsmidler, 15 fortykningsmidler, stabilisatorer or preserveringsmidler. Flytende bæremidler for injiserbare oppløsninger innbefatter som eksempel og uten begrensning vann, saline, vandig dekstrose og glykoler. Eksempler på parenterale formuleringer kan f.eks. bli funnet i Avis K., Lieberman H., and Lachman L., Editors, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 1, Marcel Dekker, 20 New York, 1992. Eksempler på suspensjonsformuleringer kan bli funnet i Burgess, D.J. Ed., Injectable Dispersed Systems - Formulation, Processing, and Performance, Informa Healthcare, New York, 2007.

I et annet aspekt fremskaffer oppfinnelsen forbindelser ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter for behandling av sykdommer innbefattende gastrointestinal skade, 25 diaré-sykdommer, intestinal insuffisiens, syreindusert intestinal skade, arginin-defisiens, idiopatisk hypospermia, fedme, cøliaki, katabolsk sykdom, kjemoterapi-indusert enteritt, febril neutropenia, diabetes, fedme, gal absorpsjon av fett, steatoré, autoimmune sykdommer, matallergier, magesår, hypoglykemi, gastrointestinale barriere-forstyrrelser, sepsis, bakteriell peritonitt, brannskade-indusert intestinal skade, minsket tarmbevegelse, inflammatorisk tarmsykdom, 30 tarmsvikt, kjemoterapi-assosiert bakteriemi, tarmtraume, tarmiskemi, mesenterisk iskemi, irritabelt tarmsyndrom, tynntarmsyndrom, uriktig ernæring, nekrotiserende enterokolitt, nekrotiserende pankreatitt, neonatal ernæringsintoleranse, NSAID-indusert gastrointestinal skade, ernæringsmessig insuffisiens, total parenteral ernæringsskade på fordøyelseskanalen, neonatal ernæringsinsuffisiens, strålings-

indusert enteritt, strålings-indusert skade på tarmene, mukositt, pouchitt, iskemi, slag, depresjon, autisme, osteoporose og traumatisk hjerneskade, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til et dyr, innbefattende menneske, som er pasient, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som skissert ovenfor.

5 Inflammatorisk tarmsykdom innbefatter, men er ikke begrenset til Crohns sykdom og ulcerativ kolitt.

I et annet aspekt fremskaffer oppfinnelsen forbindelser ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter for regulering av appetitt; forsterking, stimulering eller akselerering av vektapp; forsterking, stimulering eller akselerering av gastrisk avslapning; kontrollering av glukosenivåer; forsterking, stimulering eller akselerering av metthetsfølelse fra sult; forsterking av intestinal immunfunksjon; forsterking, stimulering eller akselerering av intestinal sårleging; forsterking, stimulering eller akselerering av juvenil vekttapp; stimulering eller akselerering av vekttapp; forsterking, stimulering eller akselerering av neonatal tarmutvikling; forsterking, stimulering eller akselerering av føtal eller neonatal utvikling; forebygning av tarmkreft; forsterking eller stimulering av mukosal integritet; minimalisering, letting eller forebygning av bakteriell translokasjon i tarmene; forsterking, stimulering eller akselerering av leging av tarmene etter kirurgisk inngrep; forhindring av tilbakefall av inflammatorisk tarmsykdom innbefattende Crohns sykdom og ulcerativ kolitt, f.eks. etter kirurgisk inngrep; oppnåelse og opprettholdelse av energi-homeostase; forsterking, stimulering eller akselerering av astroglial regenerering eller forsterking, stimulering eller akselerering av reparasjon eller vekst av sentralnervesystemet, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til et dyr, innbefattende menneske, som er en pasient, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som skissert ovenfor.

Som benyttet heri, betyr "behandling" bedringen av symptomer, forsinkelse av igangsetting av sykdommen og/eller kurering av sykdommen når en forbindelse ifølge oppfinnelsen blir administrert i en passende dose.

Den typiske dosering av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse varierer innen et bredt område og vil avhenge av forskjellige faktorer så som de enkelte behov hos pasienten samt administrasjonsruten. Dosen kan bli administrert en gang daglig eller hyppigere enn en gang daglig, f.eks. intermitterende. Den administrerte dose ligger f.eks. generelt innen området 0,01-5000 µg, f.eks. fra 100 til 2000 µg pr dag, f.eks. ved subkutan injeksjon. En lege med vanlig fagkunnskap vil være i stand til å optimalisere doseringen i forhold til den aktuelle situasjonen.

SEKVENSOPLISTING

<110> FERRING B.V.

<120> PEPTIDIC GLP-2 AGONISTS

<130> 25709-17274 PCT

<140> PCT/US2010/053570

<141> 2010-10-21

<150> 61/254,490

<151> 2009-10-23

<150> EP 09173900.3

<151> 2009-10-23

<160> 74

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 1

5 His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

 10 Asp

<210> 2

<211> 5

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

20

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 2

25 Ser Phe Ser Asp Glu
 1 5

<210> 3

<211> 4

30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 3

35

 Thr Ile Leu Asp
 1

40

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

45

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

50

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Gln or Arg

<220>

55

<221> MOD_RES

<222> (12) .. (14)

<223> Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Asp, Glu or absent

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 4

5 Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Xaa Thr Lys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 5

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> D-Ala

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

25

<220>

<223> C-term amidated

<400> 5

30

 His Gly Asp Xaa Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

35

 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 6

40

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

45

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

50

<223> 2-PhEtHis

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

55

<223> Nle

<220>

<223> C-term amidated

42

<400> 6

5 Xaa Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

10 <210> 7
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

 <220>
 <221> MOD_RES
20 <222> (1) .. (1)
 <223> 3-MeBuHis

 <220>
 <221> MOD_RES
25 <222> (10)..(10)
 <223> Nle

 <220>
 <223> C-term amidated

30 <400> 7

 Xaa Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
35 1 5 10 15

 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

40 <210> 8
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

 <220>
 <221> MOD_RES
50 <222> (1) .. (1)
 <223> OctHis

 <220>
 <221> MOD RES
55 <222> (10) .. (10)
 <223> Nle

<220>

<223> C-term amidated

<400> 8

5 Xaa Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

10 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 9

<211> 30

<212> PRT

15 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

25 <220>

<223> C-term NH-i-Am

<400> 9

30 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn

35 1 5 10 15

 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

40 <210> 10

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

45 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

50 <222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<223> C-term NH-Et

55

<400> 10

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

5 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 11

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

20

<220>

<223> C-term NH-Bzl

<400> 11

25

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

30 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 12

<211> 30

35 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

45

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Phe

50

<220>

<223> C-term amidated

<400> 12

55

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

5 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 13

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

20

<220>

<223> C-term amidated

<400> 13

25

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Phe
 1 5 10 15

30 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 14

<211> 30

35 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

45

<220>

<223> C-term NH-i-Am

<400> 14

50

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

55 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Arg Thr Lys
 20 25 30

<210> 15

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (10)..(10)
 <223> Nle

<220>
 <223> C-term amidated

15 <400> 15

20 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Leu
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

25 <210> 16
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (10)..(10)
 <223> Nle

<220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (11)..(11)
 <223> D-Asn

<220>
 <223> C-term NH-i-Am

45 <400> 16

50 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

55 <210> 17
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

<220>

15 <223> C-term amidated

<400> 17

20 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

25

<210> 18

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

35 <221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

<220>

40 <223> C-term amidated

<400> 18

45 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Phe Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

50

<210> 19

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

55

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

5

<220>

<223> C-term amidated

<400> 19

10

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Leu	Thr	Ile	Leu	Asp	Asn
1				5					10					15	

15

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 20

<211> 30

20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Leu

35

<220>

<223> C-term amidated

<400> 20

40

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Xaa	Thr	Ile	Leu	Asp	Asn
1				5					10					15	

45

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 21

<211> 30

50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (16) .. (16)

<223> 1-Nal

<220>

10 <223> C-term amidated

<400> 21

15 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

20 <210> 22

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

25 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

35 <223> C-term amidated

<400> 22

40 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Tyr
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

45 <210> 23

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

50 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

55 <222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<223> C-term amidated

<400> 23

5 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp His
 1 5 10 15

10 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 24

<211> 30

<212> PRT

15 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 2-Nal

30 <220>

<223> C-term amidated

<400> 24

35 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

40 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

45 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

50 <220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

55 <220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Thi

<220>

<223> C-term amidated

<400> 25

5

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Asn	Thr	Ile	Leu	Asp	Xaa
1				5					10					15	

10

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 26

<211> 30

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

25

<220>

<223> C-term amidated

<400> 26

30

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Asn	Thr	Ile	Leu	Asp	Trp
1				5					10					15	

35

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 27

<211> 30

40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

45

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

50

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Cha

55

<220>

<223> C-term amidated

<400> 27

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

5

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

10

<210> 28

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

15

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

20

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (16)..(16)

<223> Aph

<220>

<223> C-term amidated

30

<400> 28

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

35

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

40

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

45

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

50

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

55

<222> (16)..(16)

<223> Cpa

<220>

<223> C-term amidated

<400> 29

5 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

10 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 30

<211> 30

<212> PRT

15 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Dip

30 <220>

<223> C-term amidated

<400> 30

35 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

40 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 31

<211> 30

<212> PRT

45 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

50 <220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

55 <220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Bip

<220>

<223> C-term amidated

<400> 31

5

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Asn	Thr	Ile	Leu	Asp	Xaa
1				5				10					15		

10

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 32

<211> 30

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hPhe

30

<220>

<223> C-term amidated

<400> 32

35

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Asn	Thr	Ile	Leu	Asp	Xaa
1				5				10					15		

40

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 33

<211> 30

45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

50

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Cpa

<220>

<223> C-term amidated

5

<400> 33

10

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

15

<210> 34

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (11) .. (11)

<223> D-Trp

<220>

<223> C-term amidated

35

<400> 34

40

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

45

<210> 35

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

50

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

55

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<223> C-term amidated

<400> 35

5 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Ile Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

10 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 36

<211> 30

<212> PRT

15 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Thi

30 <220>

<223> C-term amidated

<400> 36

35 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

40 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 37

<211> 30

<212> PRT

45 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

50 <220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

55 <220>

<221> MOD_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Cpa

<220>

<223> C-term amidated

<400> 37

5

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Xaa	Thr	Ile	Leu	Asp	Asn
1				5					10					15	

10

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 38

<211> 30

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

25

<220>

<223> C-term amidated

<400> 38

30

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	His	Thr	Ile	Leu	Asp	Asn
1				5					10					15	

35

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 39

<211> 30

40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

45

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

50

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-His

55

<220>

<223> C-term amidated

<400> 39

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 40

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Cha

<220>

<223> C-term amidated

<400> 40

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 41

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Hol

<220>

<400> 41

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
10 20 25 30

15 <213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

30 <220>
<223> C-term amidated

<400> 42

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
40 20 25 30

45 <213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Tyr

<220>

<223> C-term amidated

<400> 43

5

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

10

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 44

<211> 30

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-2-Cpa

30

<220>

<223> C-term amidated

<400> 44

35

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

40

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 45

<211> 30

45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

50

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Fpa

<220>

<223> C-term amidated

5

<400> 45

10

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

15

<210> 46

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (11)..(11)

<223> D-3-Thi

<220>

<223> C-term amidated

35

<400> 46

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

40

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

45

<210> 47

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

50

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

55

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-FurAla

5

<220>

<223> C-term amidated

<400> 47

10

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 48

<211> 30

20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11) .. (11)

<223> D-3-Cpa

35

<220>

<223> C-term amidated

<400> 48

40

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

45

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 49

<211> 30

50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (11) .. (11)

<223> D-Thi

<220>

10 <223> C-term amidated

<400> 49

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu

15

1 5 10 15

20

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 50

25 <211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

35 <222> (10) .. (10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

40 <222> (11) .. (11)

<223> D-Thi

<220>

<223> C-term amidated

45

<400> 50

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

50

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 51

55 <211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (11) .. (11)

<223> D-Phe

<220>

15 <223> C-term amidated

<400> 51

20 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

25

<210> 52

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

35 <221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

<220>

45 <223> C-term amidated

<400> 52

50 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

55

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 53

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

15

<220>

<223> C-term amidated

<400> 53

20

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Xaa	Thr	Ile	Leu	Asp	Tyr
1				5					10					15	

25

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 54

<211> 30

30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Thi

45

<220>

<223> C-term amidated

<400> 54

50

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Xaa	Thr	Ile	Leu	Asp	Tyr
1				5					10					15	

55

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys
			20					25					30

<210> 55

<211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (10)..(10)
 <223> Nle

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (11)..(11)
 <223> D-Phe

<220>
 <223> C-term amidated

20
 <400> 55

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

30 Asp

<210> 56
 <211> 30
 <212> PRT
 35 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11) .. (11)
 <223> D-Phe

50 <220>
 <223> C-term amidated

<400> 56

55

67

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
 1 5 10 15

5 Leu Ala Thr Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
 20 25 30

<210> 57

<211> 33

10 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

25

<220>

<223> C-term NH₂

<400> 57

30

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
 1 5 10 15

35 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

40 <210> 58

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

45 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

50 <222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

55 <222> (11)..(11)

<223> D-Phe

<220>

<223> C-term NH-4-Pic

<400> 58

```

5      His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
      1          5          10          15

10     Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
      20          25          30

```

Asp

<210> 59

15 <211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

20 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

25 <223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11) .. (11)

30 <223> D-Phe

<220>

<223> C-term NH-((CH₂)₂O)₄-(CH₂)₂-C(O)-NH₂

35 <400> 59

```

      His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
      1          5          10          15

40     Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
      20          25          30

```

Asp

45

<210> 60

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

50

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

55 <221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

5

<220>

<223> C-term NH-CH₂-((CH₂)₂O)₃-(CH₂)₃-NHC(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-NH₂

<400> 60

10

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Xaa	Thr	Ile	Leu	Asp	Leu
1				5					10					15	

15

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys	Ile	Thr
			20					25					30		

Asp

20

<210> 61

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

25

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

30

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Nle

<220>

35

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

<220>

40

<223> C-term NH-isobutyl

<400> 61

45

His	Gly	Asp	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Xaa	Xaa	Thr	Ile	Leu	Asp	Leu
1				5					10					15	

Leu	Ala	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Trp	Leu	Ile	Gln	Thr	Lys	Ile	Thr
			20					25					30		

50

Asp

<210> 62

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

55

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (11)..(11)

<223> D-Phe

<220>

<223> C-term NH-Benzyl

15

<400> 62

20

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

25

Asp

<210> 63

<211> 33

<212> PRT

30

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

45

<220>

<223> C-term OH

<400> 63

50

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

55

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 64
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nle

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> D-Phe

20

<220>
 <223> C-term NH-CH₂-((CH₂)₂₀)₃-(CH₂)₃-NH-C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-NH₂

<400> 64

25

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
 1 5 10 15

30

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

35

<210> 65
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nle

50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> D-Phe

55

<220>
 <223> C-term NH-CH₂-((CH₂)₂₀)₃-(CH₂)₃-NH-C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-NH-((CH₂)₂₀)₆-(CH₂)₂-C(O)-NH₂
 <400> 65

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
 1 5 10 15

5 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

10 <210> 66
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (10) .. (10)
 <223> Nle

<220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (11) .. (11)
 <223> D-Thi

<220>
 <223> C-term amidated

30 <400> 66

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
 1 5 10 15

35 Leu Ala Thr Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

40 Asp

<210> 67
 <211> 33
 45 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nle

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)

<400> 67

Asp

<213> Artificial Sequence

<223> C-term OH

Asp

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nle

<223> D-3-Cpa

<223> 2-Nal

<223> C-term amidated

<400> 69

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<223> Nie

<223> D-3-Cpa

<223> C-term amidated

<400> 70

55

```

      His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
      1           5           10           15
5      Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
      20           25           30
      Asp

10     <210> 71
      <211> 33
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

15     <220>
      <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

      <220>
      <221> MOD_RES
20     <222> (10) .. (10)
      <223> Nle

      <220>
      <221> MOD_RES
25     <222> (11)..(11)
      <223> D-3-Cpa

      <220>
      <223> C-term amidated
30

      <400> 71

      His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
      1           5           10           15
35     Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
      20           25           30
40     Asp

      <210> 72
      <211> 33
      <212> PRT
45     <213> Artificial Sequence

      <220>
      <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

50     <220>
      <221> MOD_RES
      <222> (10) .. (10)
      <223> Nle

55     <220>
      <221> MOD_RES
      <222> (11)..(11)
      <223> D-Thi

```

<220>

<223> C-term amidated

<400> 72

5

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
 1 5 10 15

10

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20

25

30

15

Asp

<210> 73

<211> 33

<212> PRT

20

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Ala

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

40

<220>

<223> C-term amidated

<400> 73

45

His Gly Asp Xaa Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
 1 5 10 15

50

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

55

<210> 74

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> EtHis

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> D-Ala

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (11) .. (11)

<223> D-Phe

<220>

25 <223> C-term amidated

<400> 74

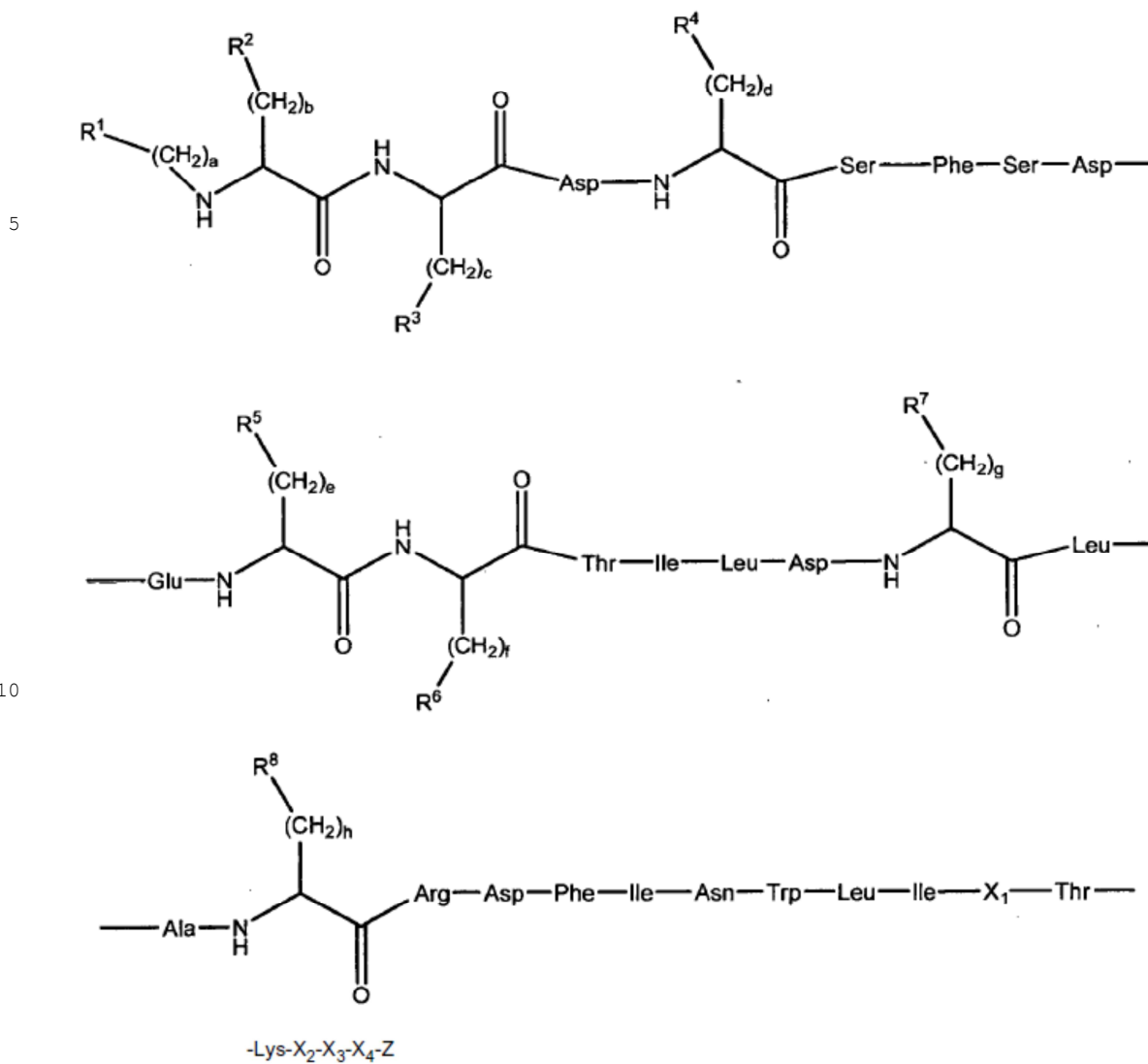
30 Xaa Ala Asp Xaa Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

35 Asp

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse av formel (I)



hvor:

R^1 er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, aralkyl og aryl;

a er valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 og 7;

R^2 er heteroaryl;

b er 1 eller 2;

R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H og alkyl;

c og d er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av 0 og 1;

R^5 er metyl;

e er 3;

- 5 R^6 er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, cykloalkyl, aryl, biaryl, heteroaryl og $-C(O)-NH_2$ hvor aminosyreformelen med sidekjeden ved R^6 er i D-konfigurasjon;

f er valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2 og 3 med det forbehold at dersom R^6 er noe annet enn H, så er f ikke 0;

- 10 R^7 er valgt fra gruppen bestående av alkyl, cykloalkyl, aryl, biaryl, diaryl, heteroaryl og $-C(O)-NH_2$;

g er valgt fra gruppen bestående av 1, 2 og 3;

R^8 er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, $-CH(OH)-CH_3$;

h er valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2 og 3;

X_1 er Gln eller Arg;

- 15 X_2 , X_3 og X_4 er hver uavhengig til stede eller fraværende og dersom de er til stede er de uavhengig valgt fra gruppen bestående av Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Asp og Glu;

Z er NR^9R^{10} eller OH, hvor:

- 20 R^9 og R^{10} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroaralkyl, aralkyl og $-(CH_2)_x-[(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_x-[NH-C(O)-CH_2-O-CH_2]_z-C(O)-NHR^{11}$ hvor:

R^{11} er H eller $-[(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_x-C(O)-NH_2$;

hver x er uavhengig valgt fra gruppen bestående av 0, 1, 2 og 3;

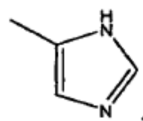
hver y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av 3, 4, 5 og 6

z er 0 eller 1 og

R^9 og R^{10} er eventuelt bundet sammen for å danne en 4- til 7-leddet ring som kna være en heterocyklus eller heteroaryl;

5 samt farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^7 og g ikke kan resultere i L-Asn.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^1 er H, a er 0, R^2 er  og b er 1.

4. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav, hvor X_2 , X_3 og X_4 alle er fraværende eller alle er til stede.

10 5. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav, hvor Z er NH_2 eller OH.

6. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-4, hvor Z er NR^9R^{10} og en av R^9 og R^{10} er hydrogen.

7. Forbindelse ifølge ethvert av de forgående krav, hvor c er 0 og R^3 er H.

15 8. Forbindelse ifølge krav 1-3, hvor e er 3, R^5 er metyl, f er 1, R^6 er fenyl, g er 1, R^7 er isopropyl, X^2 er Ile, X^3 er Thr, X^4 er Asp og Z er NH_2 eller OH.

9. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-5, hvor R^3 er hydrogen, c er 0, R^5 er metyl, e er 3, R^6 er fenyl eller 2-tienyl, f er 1, R^7 er fenyl eller isopropyl, g er 1, R^8 er H eller $-CH(OH)-CH_3$ og h er 0 eller 1.

10. Forbindelse ifølge krav 1 eller 9 valgt fra gruppen bestående av:

20 His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys- NH_2 ,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys- NH_2 ,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH₂,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NHEt,

- 5 His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-4-Pic,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-((CH₂)₂O)₄-(CH₂)₂-CO-NH₂,

- 10 His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH₂-((CH₂)₂O)₃-(CH₂)₃-NHCO-CH₂-O-CH₂-CO-NH₂,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-isobutyl,

- 15 His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Tip-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH₂-((CH₂)₂O)₃-(CH₂)₃-NHCO-CH₂-O-CH₂-CONH₂,

- 20 His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH₂-((CH₂)₂O)₃-(CH₂)₃-NHCO-CH₂-OCH₂-CONH-((CH₂)₂O)₆-(CH₂)₂-CONH₂,

- His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Thr-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-He-Thr-Asp-NH₂, His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH₂,
- 25

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH, og

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH₂.

11. Forbindelse ifølge krav 9, hvor X₂ er Ile, X₃ er Thr og X₄ er Asp.
12. Forbindelse ifølge krav 9, hvor X₂, X₃ og X₄ alle er til stede.
- 5 13. Forbindelse ifølge krav 9, hvor Z er OH eller NH₂.
14. Forbindelse ifølge krav 9, hvor Z er NR⁹R¹⁰ og R⁹ er hydrogen og R¹⁰ er aralkyl eller alkyl.
15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 14 som en aktiv bestanddel, spesielt i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel adjuvant, fortynningsmiddel eller bæremiddel.
10
16. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en av gruppen bestående av gastrointestinal skade, diaré-sykdommer, intestinal insuffisiens, syreindusert intestinal skade, arginin-defisiens, idiopatisk hypospermia, fedme, cøliaki, katabolsk sykdom, kjemoterapi-indusert enteritt, febril neutropenia, diabetes, fedme, gal absorpsjon av fett, steatoré, autoimmune sykdommer, matallergier, magesår, hypoglykemi, gastrointestinale barriere-forstyrrelser, sepsis, bakteriell peritonitt, brannskade-indusert intestinal skade, minsket tarmbevegelse, inflammatorisk tarmsykdom, tarmsvikt, kjemoterapi-assosiert bakteriemi, tarmtraume, tarmiskemi, mesenterisk iskemi, 15 irritabelt tarmsyndrom, tynntarmsyndrom, uriktig ernæring, nekrotiserende enterokolitt, nekrotiserende pankreatitt, neonatal ernæringsintoleranse, NSAID-indusert gastrointestinal skade, ernæringsmessig insuffisiens, total pareneteral ernæringsskade på fordøyelsskanalen, neonatal ernæringsinsuffisiens, strålings-indusert enteritt, strålings-indusert skade på tarmene, mukositt, pouchitt, iskemi og slag.
20
- 25 17. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for å regulere av appetitt; forsterking, stimulering eller akselerering av vettap; forsterking, stimulering eller akselerering av gastrisk avslapning; kontrollering av glukosenivåer; forsterking, stimulering eller akselerering av metthetsfølelse fra sult; forsterking av intestinal immunfunksjon; forsterking, stimulering eller akselerering av intestinal sårleging; forsterking, stimulering eller akselerering av juvenilt vekttag; stimulering eller akselerering av vekttag; forsterking, stimulering
30

5 eller akselerering av neonatal tarmutvikling; forsterking, stimulering eller akselerering av føtal eller neonatal utvikling; forebygning av tarmkreft; forsterking eller stimulering av mukosal integritet; minimalisering, letting eller forebygning av bakteriell translokasjon i tarmene; forsterking, stimulering eller akselerering av leging
av tarmene etter kirurgisk inngrep; forhindring av tilbakefall av inflammatorisk tarmsykdom eller oppnåelse og opprettholdelse av energi-homeostase.

18. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 16 eller 17, hvor den inflammatoriske tarmsykdom omfatter Crohns sykdom eller ulcerativ kolitt.

10 19. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en av gruppen bestående av depresjon, autisme, osteoporose og traumatisk hjerneskade.

20. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for å forsterke, stimulere eller akselerere astroglial regenerering eller forsterke, stimulere eller akselerere reparasjon eller vekst av sentralnervesystemet.