



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2906595 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/605 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.01.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.16
(86)	European Application Nr.	13773767.2
(86)	European Filing Date	2013.10.08
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.19
(30)	Priority	2012.10.09, EP, 12306232 2013.02.27, EP, 13305222
(84)	Designated Contracting States:	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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, FR-Frankrike
(72)	Inventor	HAACK, Torsten, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland WAGNER, Michael, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland HENKEL, Bernd, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland STENGELIN, Siegfried, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland EVERS, Andreas, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland BOSSART, Martin, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **EXENDIN-4 DERIVATIVES AS DUAL GLP1/GLUCAGON AGONISTS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2008/081418, WO-A1-2011/117415, WO-A2-2011/024110, WO-A2-2006/134340, WO-A2-2007/139941, WO-A2-2004/035623

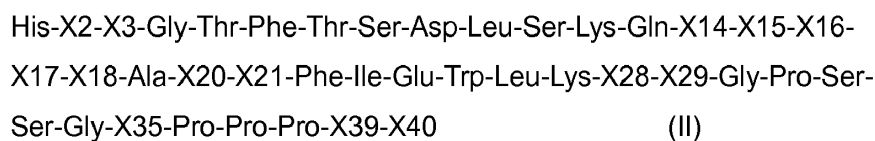
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. En peptidforbindelse med formel (I):



hvor Z er en peptidgruppe med formel (II)



X2 representerer en aminosyrerest valgt fra Ser, D-Ser og Aib,
 X3 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln, His og α -amino-funksjonalisert
 Gln, hvor Gln kan være funksjonalisert ved at en H av α -NH₂-gruppen er substituert
 med (C₁-C₄)-alkyl,
 X14 representerer en aminosyrerest valgt fra Lys, Orn, Dab og Dap, hvor
 -NH₂-sidekjedegruppen er funksjonalisert ved -C(O)-R⁵,
 X15 representerer en aminosyrerest valgt fra Glu og Asp,
 X16 representerer en aminosyrerest valgt fra Ser, Lys og Glu,
 X17 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg, Glu, Gln, Leu og Lys,
 X18 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg og Ala,
 X20 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln, Arg, Lys og Aib,
 X21 representerer en aminosyrerest valgt fra Asp, Leu og Glu,
 X28 representerer en aminosyrerest valgt fra Asn, Arg, Lys, Aib, Ser, Glu, Asp og
 Ala,
 X29 representerer en aminosyrerest valgt fra Gly, Ala, D-Ala og Thr,
 X35 representerer en aminosyrerest valgt fra Ala eller Glu,
 X39 er Ser eller er fraværende,
 X40 er enten fraværende eller representerer Lys, hvor -NH₂-sidekjedegruppen kan
 være funksjonalisert ved -C(O)-R⁵ og
 R⁵ er en lipofil del valgt fra en acyklisk lineær eller forgrenet (C₄-C₃₀) mettet eller
 umettet hydrokarbongruppe og/eller en cyklisk mettet, umettet eller aromatisk
 gruppe, hvor den lipofile delen kan være bundet til -NH₂-sidekjedegruppen ved en
 linker valgt fra (β -Ala)₁₋₄, (γ -Glu)₁₋₄, (ϵ -Ahx)₁₋₄, eller (GABA)₁₋₄ i alle stereoisomere
 former;

R¹ representerer den N-terminale gruppen av peptidforbindelsen og er valgt fra NH₂ og mono- eller bisfunksjonalisert NH₂,

R² representerer den C-terminale gruppen av peptidforbindelsen og er valgt fra

- 5 (i) OH eller funksjonalisert OH og
(ii) NH₂ eller mono- eller bisfunksjonalisert NH₂,

eller et salt eller solvat derav, og

hvor forbindelsen er en dobbel GLP-1 og glukagonreseptoragonist.

10

2. En forbindelse ifølge krav 1, hvor

X14 representerer en aminosyrerest valgt fra Lys, Orn, Dab og Dap, hvor -NH₂-sidekjedegruppen er funksjonalisert ved -C(O)-R⁵,

X40 representerer Lys, hvor -NH₂-sidekjedegruppen kan være funksjonalisert ved -C(O)-R⁵, og -C(O)-R⁵ er valgt fra

15

(S)-4-Karboksy-4-heksadekanoylamino-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-oktadekanoylamino-butyryl-, 4-Heksadekanoylamino-butyryl-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetyl-tridekyl)-kroman-6-yloksykarbonyl]-propionylamino}-butyryl-, 4-oktadekanoylamino-butyryl-, 4-((Z)-oktadek-9-enoylamino)-butyryl-, 6-[(4,4-Difenyl-

20

cykloheksyloksy)-hydroksy-fosforyloksy]-heksanoyl-, Heksadekanoyl-, (S)-4-Karboksy-4-(15-karboksy-pentadekanoylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-karboksy-2,3,4,5-tetrahydroksy-pentanoylamino)-propionylamino]-propionylamino}-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetyl-tridekyl)-kroman-6-yloksykarbonyl]-propionylamino}-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-

25

((9Z,12Z)-oktadeka-9,12-dienoylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-karboksy-2,3,4,5-tetrahydroksy-pentanoylamino)-heksanoylamino]-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-((2S,3R,4S,5R)-5-karboksy-2,3,4,5-tetrahydroksy-pentanoylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-tetradekanoylamino-butyryl-, (S)-4-(11-Benzyloksykarbonyl-undekanoylamino)-4-karboksy-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-

30

pentahydroksy-heksylkarbamoyl)-undekanoylamino]-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-((Z)-oktadek-9-enoylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-(4-dodekyloksy-benzoylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-henikosanoylamino-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-dokosanoylamino-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-((Z)-nonadek-10-enoylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-(4-dekyloksy-benzoylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-[(4'-

35

oktyloksy-bifenyl-4-karbonyl)-amino]-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-(12-fenyl-dodekanoylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-ikosanoylamino-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-((S)-4-karboksy-4-heksadekanoylamino-butyrylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-((S)-4-karboksy-4-oktadekanoylamino-butyrylamino)-butyryl-, 3-(3-Oktadekanoylamino-

propionylamino)-propionyl-, 3-(3-Heksadekanoylamino-propionylamino)-propionyl-, 3-Heksadekanoylamino-propionyl-, (S)-4-Karboksy-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-trihidroksy-8,10,13-trimetylheksadekahydro-cyklopenta[a]fenantren-17-yl)-pentanoylamino]-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroksy-10,13-dimetylheksadekahydro-cyklopenta[a]fenantren-17-yl)-pentanoylamino]-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-((9S,10R)-9,10,16-trihidroksyheksadekanoylamino)-butyryl-, Tetradekanoyl-, 11-Karboksy-undekanoyl-, 11-Benzyloksykarbonyl-undekanoyl, (S)-4-Karboksy-4-((S)-4-karboksy-4-tetradekanoylamino-butylamino)-butyryl-, 6-[Hidroksy-(naftalen-2-yl)oksy]-fosforyloksy]-heksanoyl-, 6-[Hidroksy-(5-fenyl-pentyl)oksy]-fosforyloksy]-heksanoyl-, 4-(Naftalen-2-sulfonylamino)-4-okso-butyl-, 4-(Bifenyl-4-sulfonylamino)-4-okso-butyl-, (S)-4-Karboksy-4-[(S)-4-karboksy-4-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksy-heptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butylamino}-butyl-, (S)-4-Karboksy-4-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksy-heptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butyl, (S)-4-Karboksy-2-[(S)-4-karboksy-2-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksy-heptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butylamino}-butyl, (S)-4-Karboksy-2-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksy-heptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butyl, (S)-4-Karboksy-4-[(S)-4-karboksy-4-[2-(2-{2-[[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butylamino}-butyl, (S)-4-Karboksy-4-[2-(2-{2-[[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksy-heptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butyl, (S)-4-Karboksy-2-[(S)-4-karboksy-2-[2-(2-{2-[[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksy-heptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butylamino}-butyl, (S)-4-Karboksy-2-[2-(2-{2-[[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksy-heptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butyl, 2-(2-{2-[[(S)-4-Karboksy-4-(17-karboksy-heptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetyl-, 2-(2-{2-[[(S)-4-Karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetyl, (S)-4-Karboksy-4-((S)-4-karboksy-4-[(S)-4-karboksy-4-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)-butylamino]-butylamino}-butylamino)-butyl, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[[(S)-4-Karboksy-4-(16-1 H-tetrazol-5-yl)-heksadekanoylamino]-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-etoksy}-etoksy)-acetyl, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[[(S)-4-Karboksy-4-(16-karboksyheksadekanoylamino)-butylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-etoksy}-etoksy)-acetyl, (S)-4-Karboksy-4-[(S)-4-karboksy-4-[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoylamino)-butylamino]-butylamino}-butyl, (S)-4-Karboksy-4-((S)-4-

karboksy-4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-karboksy-4-[10-(4-karboksy-fenoksy)-
 dekanoylamino]-butyrylamino}-etoksy)-etoksy]-acetylamino}-etoksy)-etoksy]-
 acetylamino}-butyryl, (S)-4-Karboksy-4-{(S)-4-karboksy-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-
 karboksy-4-(7-karboksy-heptanoylamino)-butyrylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-
 5 etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butyrylamino}-butyryl, (S)-4-Karboksy-4-{(S)-4-
 karboksy-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksy-4-(11-karboksy-undekanoylamino)-
 butyrylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-
 butyrylamino}-butyryl, (S)-4-Karboksy-4-{(S)-4-karboksy-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-
 karboksy-4-(13-karboksy-tridekanoylamino)-butyrylamino]-etoksy}-etoksy)-
 10 acetylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butyrylamino}-butyryl, (S)-4-Karboksy-4-
 {(S)-4-karboksy-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksy-4-(15-karboksy-
 pentadekanoylamino)-butyrylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-etoksy}-etoksy)-
 acetylamino]-butyrylamino}-butyryl, og (S)-4-Karboksy-4-{(S)-4-karboksy-4-[2-(2-{2-
 [2-(2-{2-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)-butyrylamino]-etoksy}-
 15 etoksy)-acetylamino]-etoksy}-etoksy)-acetylamino]-butyrylamino}-butyryl.

3. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 2,

hvor

R^1 er NH_2 ,

20 R^2 er NH_2 eller

R^1 og R^2 er NH_2 .

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 3,

hvor

25 X14 er Lys, som er funksjonalisert med en gruppe $-C(O)R^5$, hvor R^5 er som beskrevet i et hvilket som helst av kravene 1 - 2.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3, 4, hvor

X14 er Lys, som er funksjonalisert med en gruppe $-C(O)R^5$, hvor R^5 omfatter en lipofil
 30 del, en acyklisk lineær eller forgrenet (C_{12} - C_{22}) mettet hydrokarbongruppe festet direkte
 til $-NH_2$ -sidekjedegruppen eller festet til $-NH_2$ -sidekjedegruppen ved en linker valgt fra
 gruppen av β -Ala, γ -Glu, β -Ala- β -Ala og γ -Glu- γ -Glu i alle stereoisomere former.

6. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 5, hvor

35 X2 representerer en aminosyrerest valgt fra D-Ser og Aib,

X3 representerer Gln,

X14 representerer en aminosyrerest valgt fra Lys og Orn,

hvor $-NH_2$ sidekjedegruppen er funksjonalisert ved $-C(O)-R^5$,

- X15 representerer en aminosyrerest valgt fra Glu og Asp,
 X16 representerer en aminosyrerest valgt fra Ser og Glu,
 X17 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg, Gln og Lys,
 X18 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg og Ala,
- 5 X20 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln, Arg, Lys og Aib,
 X21 representerer en aminosyrerest valgt fra Asp, Leu og Glu,
 X28 representerer en aminosyrerest valgt fra Asn, Arg, Lys, Aib, Ser og Ala,
 X29 representerer en aminosyrerest valgt fra Gly, Ala eller Thr,
 X35 representerer Ala,
- 10 X39 er Ser eller er fraværende,
 X40 er enten fraværende eller representerer Lys, hvor $-NH_2$ sidekjedegruppen kan være
 funksjonalisert ved $-C(O)-R^5$ og
 $-C(O)-R^5$ er som definert i krav 1.
- 15 **7.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 6, hvor
 X20 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln, Lys og Aib.
- 8.** En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 7, hvor
 X2 representerer en aminosyrerest valgt fra D-Ser og Aib,
- 20 X3 representerer Gln,
 X14 representerer Lys, hvor $-NH_2$ -sidekjedegruppen er funksjonalisert ved én av
 gruppene valgt fra 3-(3-oktadekanoylamino-propionylamino)-propionyl-, 4-
 heksadekanoylamino-butyryl-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetyl-
 tridekyl)-kroman-6-yloksykarbonyl]-propionylamino}-butyryl-, 4-oktadekanoylamino-
 25 butyryl-, 4-((Z)-oktadek-9-enoylamino)-butyryl-, heksadekanoyl-, (S)-4-karboksy-4-
 ((Z)-oktadek-9-enoylamino)-butyryl-, (S)-4-karboksy-4-(4-dodekyloksybenzoylamino)-
 butyryl-, (S)-4-karboksy-4-henikosanoylamino-butyryl-, (S)-4-karboksy-4-
 dokosanoylamino-butyryl-, (S)-4-karboksy-4-((Z)-nonadek-10-enoylamino)-butyryl-,
 (S)-4-karboksy-4-(4-dekyloksybenzoylamino)-butyryl-, (S)-4-karboksy-4-[(4'-oktyloksy-
 30 bifenyl-4-karbonyl)-amino]-butyryl-, (S)-4-karboksy-4-(12-fenyldodekanoylamino)-
 butyryl-, (S)-4-karboksy-4-((S)-4-karboksy-4-heksadekanoylamino-butyrylamino)-
 butyryl-, (S)-4-karboksy-4-((S)-4-karboksy-4-oktadekanoylamino-butyrylamino)-
 butyryl-, (S)-4-karboksy-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetyl-
 tridekyl)-kroman-6-yloksykarbonyl]-propionylamino}-butyryl-, (S)-4-karboksy-4-
 35 ((9Z,12Z)-oktadeka-9,12-dienoylamino)-butyryl-, (S)-4-karboksy-4-oktadekanoylamino-
 butyryl- og (S)-4-karboksy-4-heksadekanoylaminobutyryl-,
 X15 representerer Glu,
 X16 representerer Ser,

X17 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg, Gln og Lys,
 X18 representerer Ala,
 X20 representerer Gln,
 X21 representerer Asp,
 5 X28 representerer Ala,
 X29 representerer Gly,
 X35 representerer Ala,
 X39 er Ser
 X40 er fraværende.

10

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 5, hvor

X2 representerer Aib,
 X3 representerer Gln,
 X14 representerer Lys, hvor -NH₂ sidekjedegruppen er funksjonalisert, særlig ved (S)-4-
 15 Karboksy-4-heksadekanoylaminobutyryl- og (S)-4-Karboksy-4-oktadekanoylamino-
 butyryl-;

X15 representerer en aminosyrerest valgt fra Asp og Glu,
 X16 representerer en aminosyrerest valgt fra Ser og Glu,
 X17 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln og Lys,

20

X18 representerer Ala,
 X20 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln og Lys,
 X21 representerer en aminosyrerest valgt fra Asp og Leu,
 X28 representerer Ala,
 X29 representerer en aminosyrerest valgt fra Gly og D-Ala,

25

X35 representerer Ala,
 X39 er Ser,
 X40 er fraværende.

10. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 5, hvor

30

X2 representerer D-Ser,
 X3 representerer Gln,
 X14 representerer Lys, hvor -NH₂-sidekjedegruppen er funksjonalisert, særlig ved (S)-4-
 karboksy-4-heksadekanoylaminobutyryl- eller heksadekanoyl-;

X15 representerer en aminosyrerest valgt fra Glu og Asp,

35

X16 representerer en aminosyrerest valgt fra Ser og Glu,
 X17 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg, Glu og Lys
 X18 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg og Ala,
 X20 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln, Lys og Aib,

X21 representerer en aminosyrerest valgt fra Asp og Leu,
 X28 representerer en aminosyrerest valgt fra Ala og Asn,
 X29 representerer Gly,
 X35 representerer Ala,
 5 X39 er Ser,
 X40 er fraværende.

11. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 5, hvor
 X2 representerer en aminosyrerest valgt fra Aib og D-Ser;
 10 X3 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln og His;
 X14 representerer Lys, hvor -NH₂-sidekjedegruppen er funksjonalisert ved én av
 gruppene valgt fra (S)-4-Karboksy-4-heksadekanoylamino-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-
 oktadekanoylamino-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-((S)-4-karboksy-4-
 heksadekanoylamino-butyrylamino)-butyryl-, (S)-4-Karboksy-4-((S)-4-karboksy-4-
 15 oktadekanoylamino-butyrylamino)-butyryl-, 3-(3-Oktadekanoylamino-propionylamino)-
 propionyl-, 3-(3-Heksadekanoylamino-propionylamino)-propionyl-, (S)-4-Karboksy-4-
 henikosanoylamino-butyryl-, 4-Heksadekanoylamino-butyryl- og 4-oktadekanoylamino-
 butyryl-,
 X15 representerer en aminosyrerest valgt fra Asp og Glu;
 20 X16 representerer en aminosyrerest valgt fra Ser og Glu;
 X17 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg, Gln, Lys og Leu;
 X18 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg og Ala;
 X20 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln, Aib og Lys;
 X21 representerer en aminosyrerest valgt fra Asp og Glu;
 25 X28 representerer en aminosyrerest valgt fra Asn, Ser, Aib, Ala og Arg;
 X29 representerer en aminosyrerest valgt fra Gly, Thr, Ala og D-Ala;
 X35 representerer Ala;
 X39 representerer Ser og
 X40 er fraværende.

30

12. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 7, hvor
 den funksjonaliserte Lys i posisjon 14 er funksjonalisert ved sin ϵ -aminogruppe med
 -C(O)-R⁵, og -C(O)-R⁵ er (S)-4-karboksy-4-heksadekanoylamino-butyryl, (S)-4-
 karboksy-4-oktadekanoylamino-butyryl, heksadekanoyl eller oktadekanoyl.

35

13. En forbindelse ifølge krav 12, hvor
 X2 representerer en aminosyrerest valgt fra Aib og D-Ser;
 X3 representerer Gln;

X14 representerer Lys, hvor -NH₂-sidekjedegruppen er funksjonalisert ved én av gruppene valgt fra (S)-4-karboksy-4-heksadekanoylamino-butyryl, (S)-4-karboksy-4-oktadekanoylamino-butyryl, heksadekanoyl og oktadekanoyl;

X15 representerer Glu;

5 X16 representerer Ser;

X17 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg, Gln og Lys;

X18 representerer Ala;

X20 representerer Gln;

X21 representerer Asp;

10 X28 representerer Ala;

X29 representerer Gly;

X35 representerer Ala;

X39 representerer Ser og

X40 er fraværende.

15

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 5, hvor

X2 representerer Aib,

X3 representerer Gln,

X14 representerer Lys, hvor -NH₂-sidekjedegruppen er funksjonalisert, særlig ved (S)-4-Karboksy-4-henikosanoylaminobutyryl- og (S)-4-Karboksy-4-oktadekanoylamino-butyryl-;

20

X15 representerer Asp,

X16 representerer en aminosyrerest valgt fra Lys og Glu,

X17 representerer en aminosyrerest valgt fra Arg og Glu,

25 X18 representerer en aminosyrerest valgt fra Ala og Arg,

X20 representerer en aminosyrerest valgt fra Gln og Lys,

X21 representerer en aminosyrerest valgt fra Asp og Leu,

X28 representerer Ala,

X29 representerer en aminosyrerest valgt fra Gly og D-Ala,

30 X35 representerer Ala,

X39 er Ser,

X40 er fraværende.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, valgt fra forbindelsene med

35 SEQ ID NO.: 4-10, 16-22, 24-81, 84-129, 133-164, 166-181 eller et salt eller solvat derav.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, valgt fra forbindelsene med SEQ ID NO.: 4-10, 16-22, 24-81, 84-129, 133-164, 166-181, 196-205, 207-223, 226-229 eller et salt eller solvat derav.

5 **17.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved SEQ ID NO.: 24, eller et salt eller solvat derav.

18. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved SEQ ID NO.: 35, eller et salt eller solvat derav.

10

19. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved SEQ ID NO.: 36, eller et salt eller solvat derav.

15

20. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved SEQ ID NO.: 44, eller et salt eller solvat derav.

21. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved SEQ ID NO.: 97, eller et salt eller solvat derav.

20

22. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 21, som har en høy oppløselighet ved sure pH-verdier, f.eks. ved pH 4,5 ved 25 °C og/eller ved fysiologiske pH-verdier, f.eks. ved pH 7,4 ved 25 °C, hvor oppløseligheten ved pH-verdien og/eller pH-verdiene er spesielt minst 0,5 mg/ml eller minst 1,0 mg/ml.

25

23. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 22, for anvendelse i medisin, spesielt i humanmedisin.

24. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 23, som er tilstede som et aktivt middel i en farmasøytisk sammensetning sammen med minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

30

25. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 23 eller 24, sammen med minst ett ytterligere terapeutisk aktivt middel, hvor det ekstra terapeutisk aktive middelet er valgt fra serien Insulin og Insulin-derivater, GLP-1, GLP-1-analoger og GLP-1-reseptoragonister, polymerbundne GLP-1- og GLP-1-analoger, dobbelt GLP1/GIP-agonister, PYY3-36 eller analoger derav, pankreatisk polypeptid eller analoger derav, glukagon-reseptoragonister, GIP-reseptoragonister eller -antagonister, ghrelinantagonister eller inverse agonister, Xenin og analoger derav, DDPIV-hemmere, SGLT2-hemmere, doble SGLT2/SGLT1-hemmere, biguanider tiazolidinedioner, doble PPAR-agonister, sulfonylureaser,

35

meglitinider, alfa-glucosidaseinhibitorer, amylin- og amylinanaloger, GPR119-agonister, GPR40-agonister, GPR120-agonister, GPR142-agonister, systemiske eller lavabsorberbare TGR5-agonister, cykloset, inhibitorer av 11-beta-HSD, aktivatorer av glukokininase, inhibitorer av DGAT, inhibitorer av proteintyrosinfosfatase 1, inhibitorer av glukose-6-fosfatase, inhibitorer av fruktose-1,6-bisfosfatase, inhibitorer av glykogenfosforylase, inhibitorer av fosfoenolpyruvatkarboksykinase, inhibitorer av glykogensyntaskinase, inhibitorer av pyruvatdehydrogenasekinase, alfa2-antagonister, CCR-2-antagonister, modulatorer av glukosetransportør-4, somatostatinreseptor 3-agonister, HMG-CoA-reduktaseinhibitorer, fibrater, nikotinsyre og derivatene derav, nikotinsyrereseptor-1-agonister, PPAR-alfa-, gamma- eller alfa/gamma)-agonister eller -modulatorer, PPAR-delta-agonister, ACAT-inhibitorer, kolesterolabsorpsjonsinhibitorer, gallsyrebindende stoffer, IBAT-inhibitorer, MTP-inhibitorer, modulatorer av PCSK9, LDL-reseptor opp-regulatorer av lever-selektive skjoldbruskhormonreseptor- β -agonister, HDL-hevende forbindelser, lipidmetabolismemodulatorer, PLA2-inhibitorer, ApoA-I-forsterkere, skjoldbruskhormonreseptoragonister, kolesterolsynteseinhibitorer, omega-3-fettsyrer og derivater derav, aktive stoffer for behandling av fedme, slik som sibutramin, tesofensin, orlistat, CB-1-reseptorantagonister, MCH-1-antagonister, MC4-reseptoragonister og partielle agonister, NPY5- eller NPY2-antagonister, NPY4-agonister, beta-3-agonister, leptin- eller leptinmimetika, agonister av 5HT_{2c}-reseptoren, eller kombinasjonene av bupropion/naltrexon (CONTRAVE), bupropion/zonisamid (EMPATIC), bupropion/fentermin eller pramlintid/metreleptin, QNEXA (fentermin + topiramet), lipaseinhibitorer, angiogeneseinhibitorer, H3-antagonister, AgRP-inhibitorer, triple monoaminopptaksinhibitorer (norepinefrin og acetylkolin), MetAP2-inhibitorer, nasalformulering av kalsiumkanalblokkeren diltiazem, antisense mot produksjon av fibroblastvekstfaktorreseptor 4, prohibitin-målfretting av peptid-1, legemidler for påvirkning av høyt blodtrykk, kronisk hjertesvikt eller aterosklerose, slik som angiotensin II-reseptorantagonister, ACE-inhibitorer, ECE-inhibitorer, diuretika, beta-blokkere, kalsiumantagonister, sentralvirkende hypertensiver, antagonister av alfa-2-adrenerg reseptor, inhibitorer av nøytral endopeptidase, trombocyttaggregeringsinhibitorer.

30

26. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 23 eller 24, sammen med minst ett ytterligere terapeutisk aktivt middel, hvor det ytterligere terapeutisk aktive middel spesielt er en GLP-1-forbindelse og/eller en insulinforbindelse og/eller et gastrointestinalt peptid.

27. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 23 eller 24, sammen med minst ett ytterligere terapeutisk aktivt middel, hvor det ytterligere terapeutisk aktive middel spesielt er insulin eller et insulinderivat.

28. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 23 eller 24, hvor den farmasøytiske sammensetningen er til parenteral administrering, fortrinnsvis i en enkeltdose-injisierbar form, spesielt i form av en penn.

5 **29.** Forbindelse til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 23 – 28, for
behandling eller forebygging av hyperglykemi, type 2 diabetes, nedsatt glukosetoleranse,
type 1 diabetes, fedme, metabolsk syndrom og nevrodegenerative forstyrrelser,
spesielt for å forsinke eller forebygge sykdomsprogresjon i type 2 diabetes, behandling
av metabolsk syndrom, behandling av fedme eller forhindring av overvekt, for å redusere
10 matinntaket, øke energiforbruket, redusere kroppsvekten, forsinke utviklingen fra
nedsatt glukosetoleranse (IGT) til type 2 diabetes; forsinke progresjonen fra type 2
diabetes til insulin-krevende diabetes; regulere appetitten; induserende matthet;
forebygge vekt gjenvinne etter vellykket vekttap; behandle en sykdom eller tilstand
relatert til overvekt eller fedme; behandling av bulimi; behandling av overspising,
15 behandling av aterosklerose, hypertensjon, IGT, dyslipidemi, koronar hjertesykdom,
hepatisk steatose, behandling av betablokkerforgiftning.

30. Forbindelse til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 23 – 29, for
behandling eller forebygging av hyperglykemi, type 2 diabetes, fedme og metabolsk
20 syndrom eller redusering av kroppsvekt.

31. Forbindelse til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 23 – 29, for
samtidig behandling av fedme og diabetes.