(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 3236991 B1**

(19) NO

NORWAY

(51) Int Cl.
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)
C07K 14/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.19
(86)	European Application Nr.	15817847.5
(86)	European Filing Date	2015.12.22
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.01
(30)	Priority	2014.12.23, EP, 14199935
(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
(73)	Proprietor	Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark
(72)	Inventor	WIECZOREK, Birgit, Novo Nordisk A/SNovo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark TAGMOSE, Tina Møller, Novo Nordisk A/SNovo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark SASS-ØRUM, Kristian, Novo Nordisk A/SNovo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark ANDERSEN, Birgitte, Novo Nordisk A/SNovo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark OLSEN, Jørgen, Novo Nordisk A/SNovo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark
(74)	Agent or Attorney	VENI GmbH, Villa de Meuron, Buristrasse 21, 3006 BERN, Sveits

(54) Title **FGF21 DERIVATIVES AND USES THEREOF**

(56) References Cited:

WO-A2-2011/154349
WO-A1-2012/010553
RANDY HECHT ET AL: "Rationale-Based Engineering of a Potent Long-Acting FGF21 Analog for the Treatment of Type 2 Diabetes", PLOS ONE, vol. 7, no. 11, 27 November 2012 (2012-11-27), page e49345, XP055192704, DOI: 10.1371/journal.pone.0049345
YIE J ET AL: "FGF21 N- and C-termini play different roles in receptor interaction and activation", FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 583, no. 1, 5 January 2009 (2009-01-05), pages 19-24, XP026194363, ISSN: 0014-5793, DOI: 10.1016/J.FEBSLET.2008.11.023 [retrieved on 2008-12-04]
JING XU ET AL: "Polyethylene Glycol Modified FGF21 Engineered to Maximize Potency and Minimize Vacuole Formation", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 24, no. 6, 19 June 2013 (2013-06-19), pages 915-925, XP055192703, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc300603k

MICANOVIC RADMILA ET AL: "Different Roles of N- and C-Termini in the Functional Activity of FGF21", JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY, WILEY SUBSCRIPTION SERVICES, INC, US, vol. 219, no. 2, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 227-234, XP008118374, ISSN: 0021-9541, DOI: 10.1002/JCP.21675 [retrieved on 2008-12-30]

PATENTKRAV

1. Derivat av et FGF21-protein,

hvori proteinet omfatter en Cys-rest i en posisjon som tilsvarer posisjon 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 180 eller posisjon 181 av modent humant FGF21 (SEQ ID NO:1)

hvori derivatet omfatter en gradskive festet til Cys-resten via et bindeledd;

hvori gradskiven er valgt fra gruppen av

Kjem. 1A: $HOOC-(CH_2)_x-CO-*$,

Kjem. 1B: $HOOC\text{-benzen-}O-(CH_2)_x-CO-*$

og

Kjem. 1C: $HO-S(=O)_2-(CH_2)_x-CO-*$

hvori x er et heltall i området 8–18;

og

hvori bindeleddet omfatter minst én av hver av kjem. 2, kjem. 3 og kjem. 4:

hvori kjem. 2 er valgt fra:

$*-NH-CH(COOH)-(CH_2)_m-CO-*$,

$*-NH-S(=O)_2-(CH_2)_m-CO-*$

og

$*-NH-(CH_2)_m$-sykloheksan-CO-*,

hvori m er et heltall i området 1–5,

hvori kjem. 3 er $*-NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_k-O-[CH_2]_n-CO-*$, hvori k er et heltall i området 1–5 og n er et heltall i området 1–5, og

hvori kjem. 4 er valgt fra:

$*-NH-(CH_2)_m-NH-CO-CH_2-*$ og

$*-NH-CH(COOH)-(CH_2)_m-NH-CO-CH_2-*$

hvori m er et heltall i området 1–5; og

hvori kjem. 2, kjem. 3, og kjem. 4 er koblet sammen via amidbindinger og i den angitte sekvensen, forbundet ved sin *-NH-ende til CO-*-enden av gradskiven, og ved sin CH_2-*-ende til svovelatomet i Cys-resten i en posisjon som tilsvarer posisjon 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 180 eller posisjon 181 av modent humant FGF21 (SEQ ID NO:1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, amid eller ester derav.

2. Derivatet ifølge krav 1, hvor kjem. 1 er valgt fra gruppen av:

   Kjem. 1a: HOOC-$(CH_2)_{16}$-CO-*,

   Kjem. 1b: HOOC-benzen-O-$(CH_2)_9$-CO-*

   og

   Kjem. 1c: HO-S(=O)$_2$-$(CH_2)_{15}$-CO-*

3. Derivatet ifølge krav 1 eller krav 2, hvori kjem. 2 er valgt fra gruppen av:

   Kjem. 2a: *-NH-CH(COOH)-$(CH_2)_2$-CO-*,

   Kjem. 2b: *-NH-S(=O)2-(CH2)3-CO-*

   og

   Kjem. 2c: *-NH-CH_2-sykloheksan-CO-*.

4. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kjem. 4 er valgt fra:

   Kjem. 4a: *-NH-$(CH_2)_2$-NH-CO-CH_2-*

   og

   Kjem. 4b: *-NH-CH(COOH)-$(CH_2)_4$-NH-CO-CH_2-*.

5. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori proteinet omfatter en Cys-rest i posisjonen som tilsvarer posisjon 167, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 180 eller 181 av modent humant FGF21 (SEQ ID NO:1), så som 180 av modent humant FGF21.

6. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori proteinet omfatter en Cys-rest i posisjonen som tilsvarer posisjon 180 eller 181 av modent humant FGF21 (SEQ ID NO:1).

7. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori proteinet omfatter aminosyreendringer i én eller flere av posisjonene, som tilsvarer én eller flere av posisjonene 121 eller 168 av modent humant FGF21 (SEQ ID NO:1).

8. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori proteinet omfatter en tilsetning av en Ala-rest i en posisjon som tilsvarer N-enden til modent humant FGF21 (SEQ ID NO:1).

9. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori proteinet omfatter én eller flere av 121Q og 168L, så som 121Q eller 168L eller begge deler.

10. Derivatet ifølge en hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori proteinet har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 8, 10, 12, 15, 16, 17, 18, 19 eller 20.

11. Derivatet ifølge en hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori proteinet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 8 eller 10.

12. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori gradskiven omfatter kjem. 1a: $HOOC-(CH_2)_{16}-CO-*$.

13. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori bindeleddet omfatter en, to eller tre av:

    Kjem. 2a: $*-NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-*$,

    Kjem. 3a: $*-NH-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_2-CO-*$,

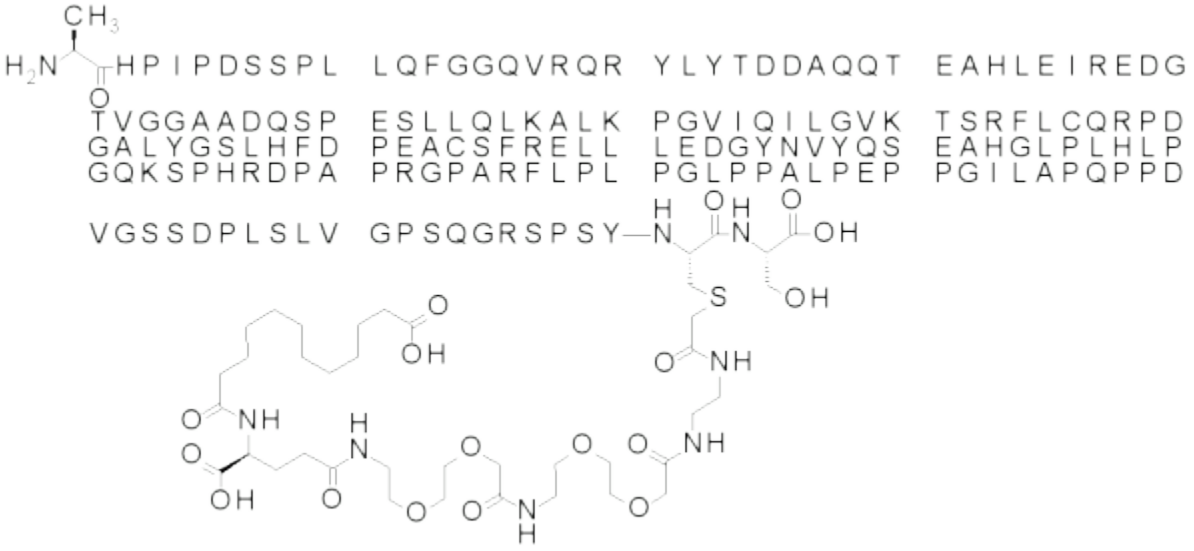
    og

    Kjem. 4a: $*-NH-(CH_2)_2-NH-CO-CH_2-*$.

14. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori bindeleddet består av et kjem. 2 element, to kjem. 3 elementer og et kjem. 4 element.

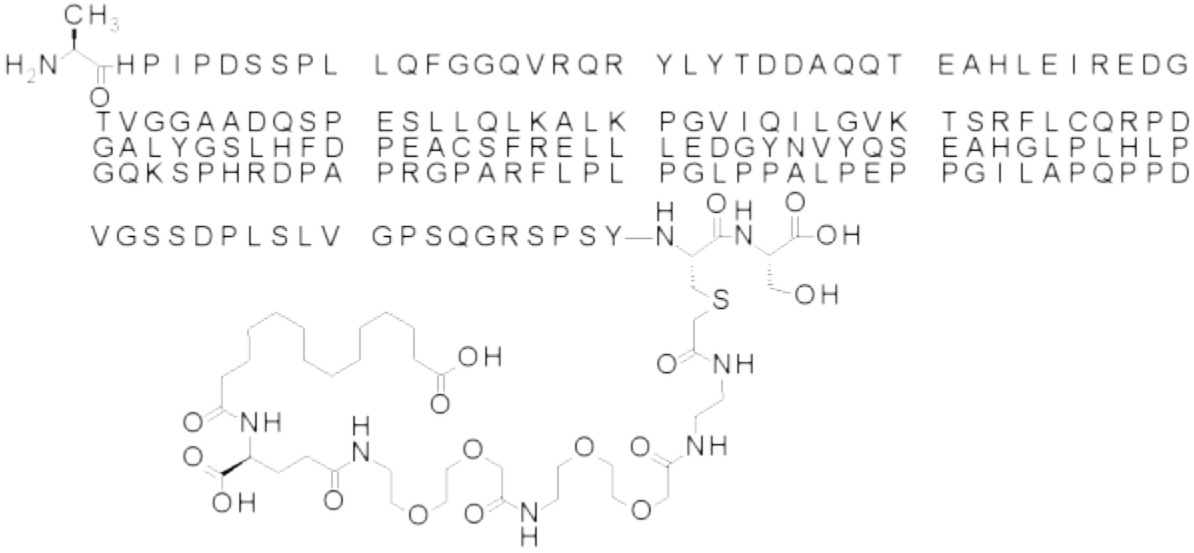
15. Derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor derivatet er ett av følgende:

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(11-karboksyundekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 13)



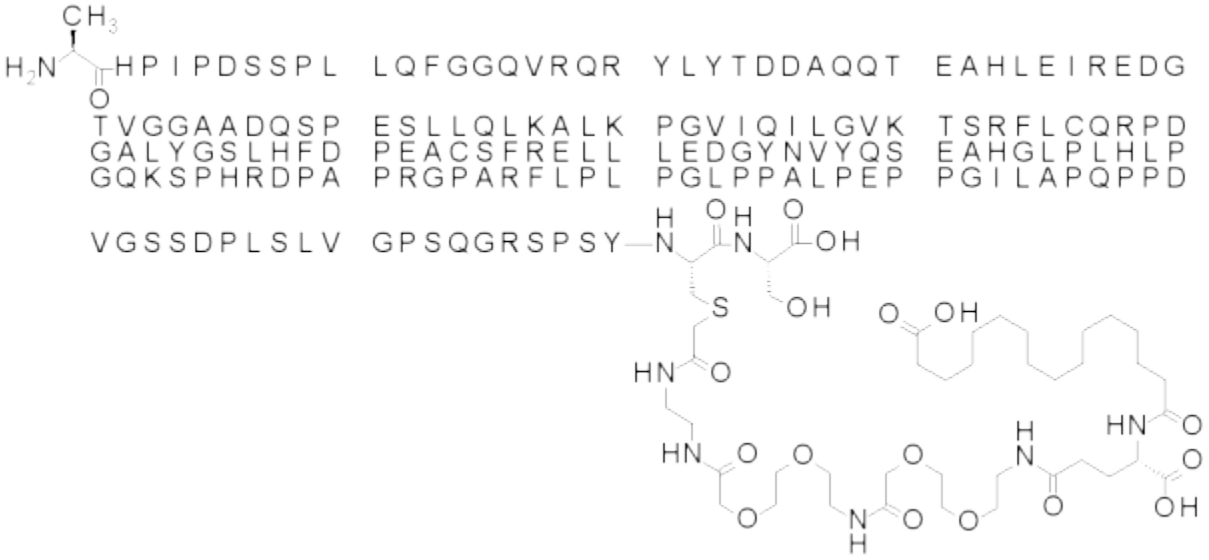
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(13-karboksytridekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 14)



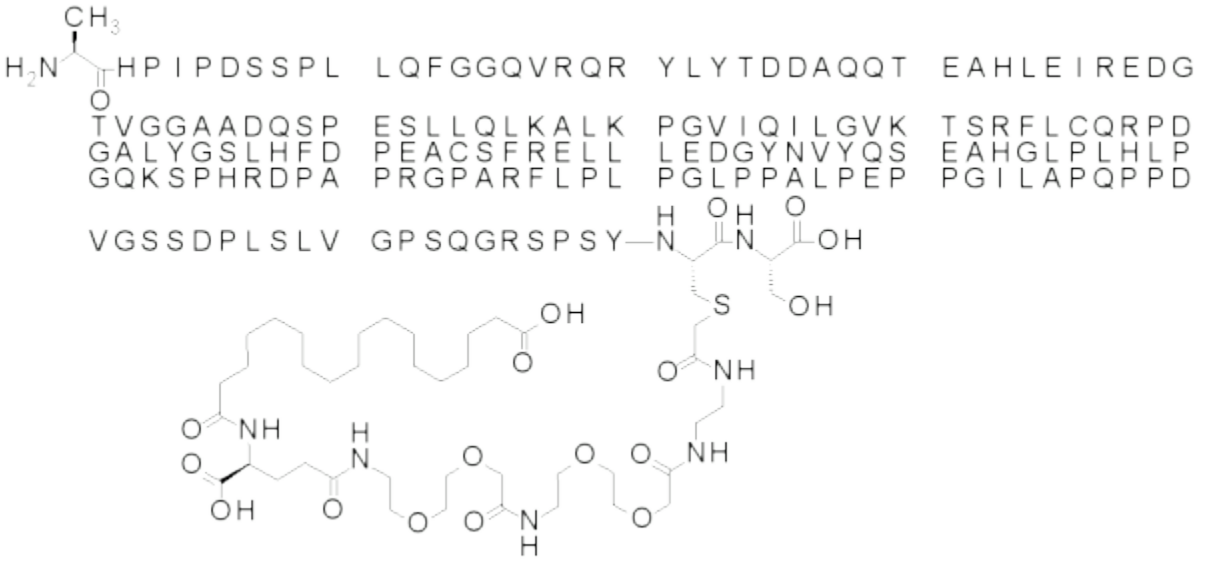
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(15-karboksypentadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 15)



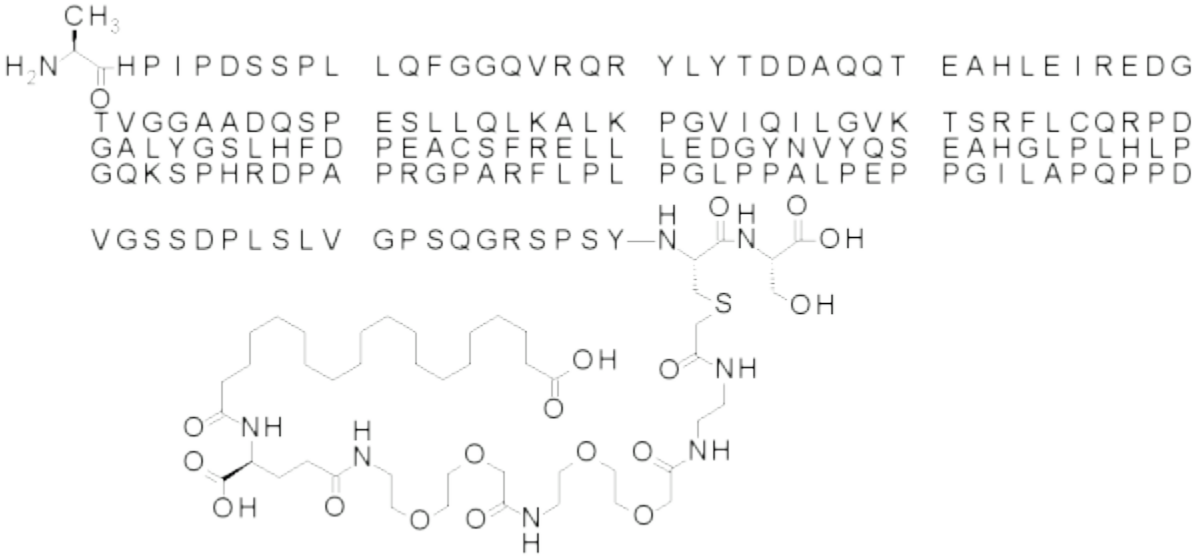
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 16)



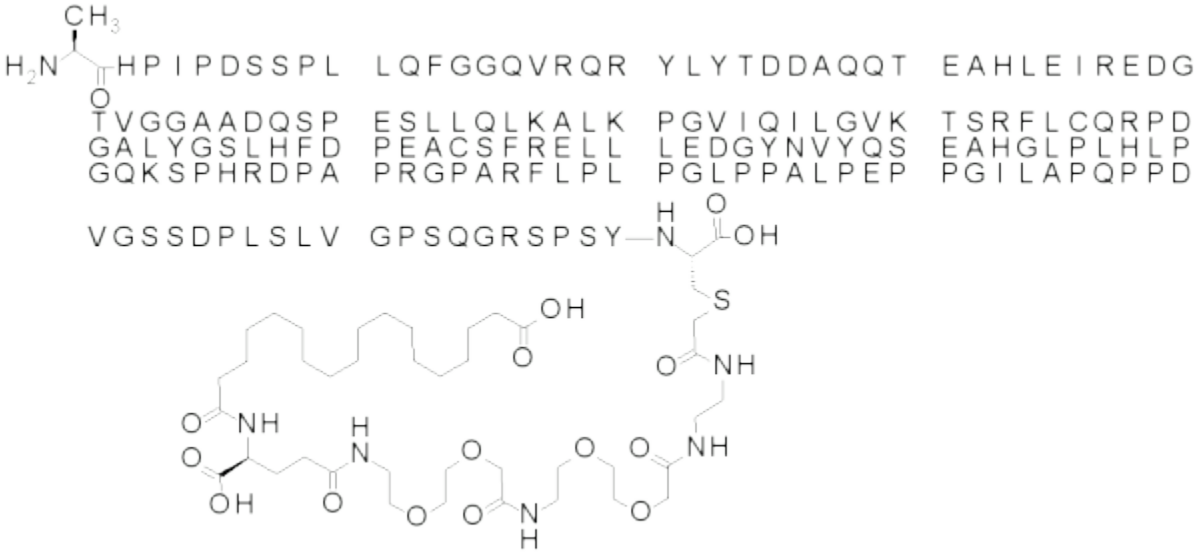
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(19-karboksynonadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 17)



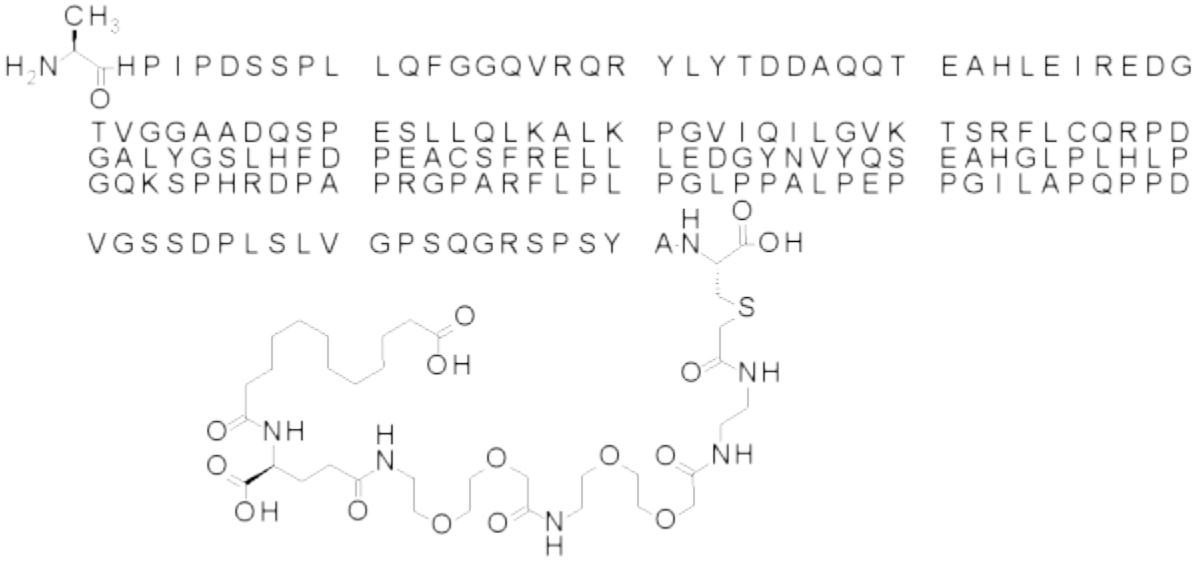
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180,des181]FGF21 (forbindelse 18)



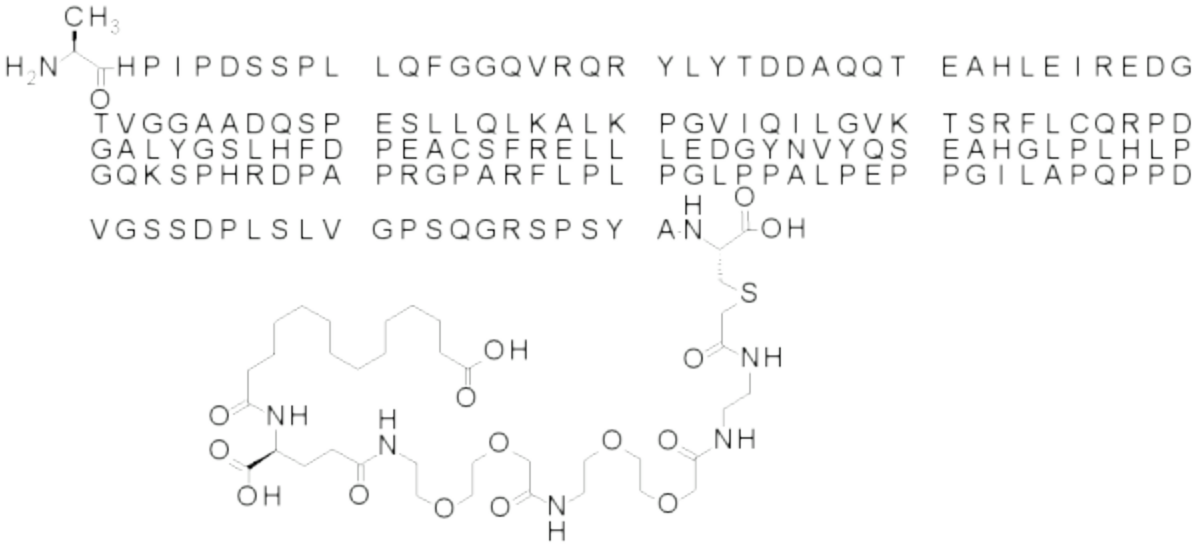
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(11-karboksyundekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 19)



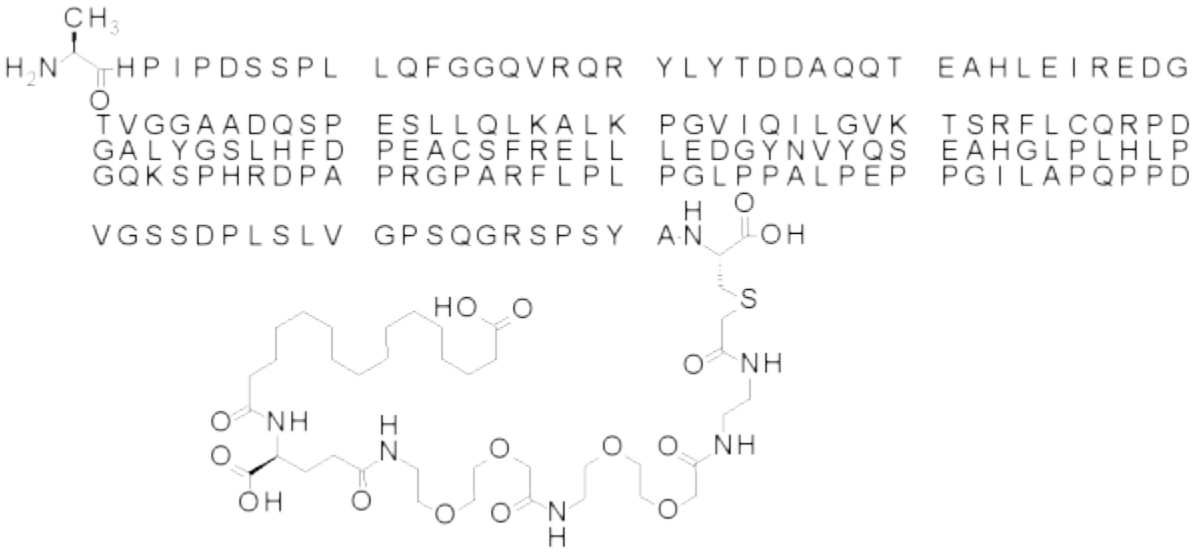
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(13-karboksytridekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 20)



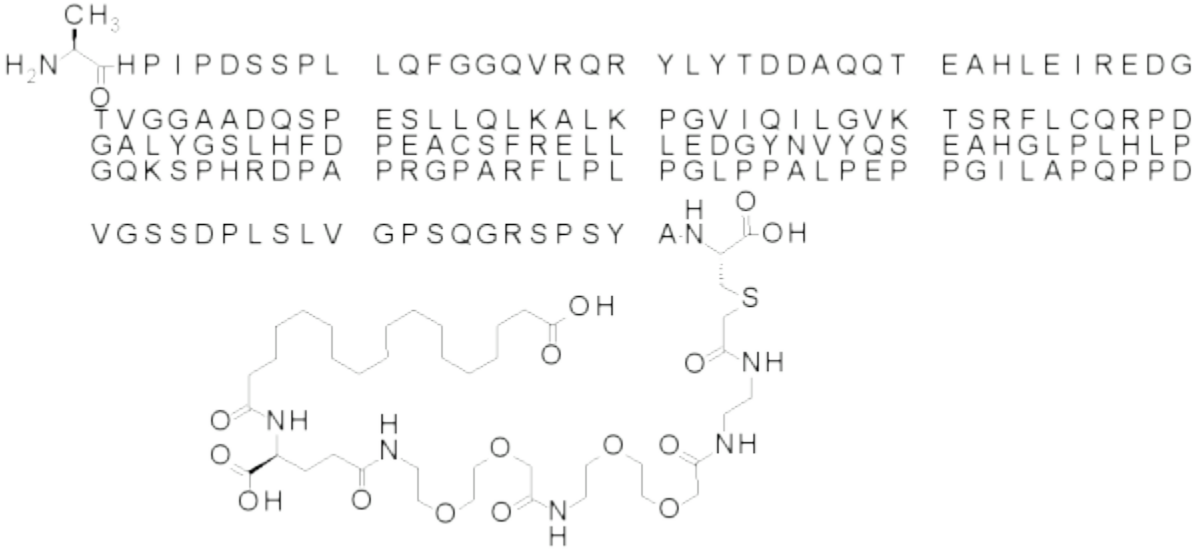
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(15-karboksypentadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 21)



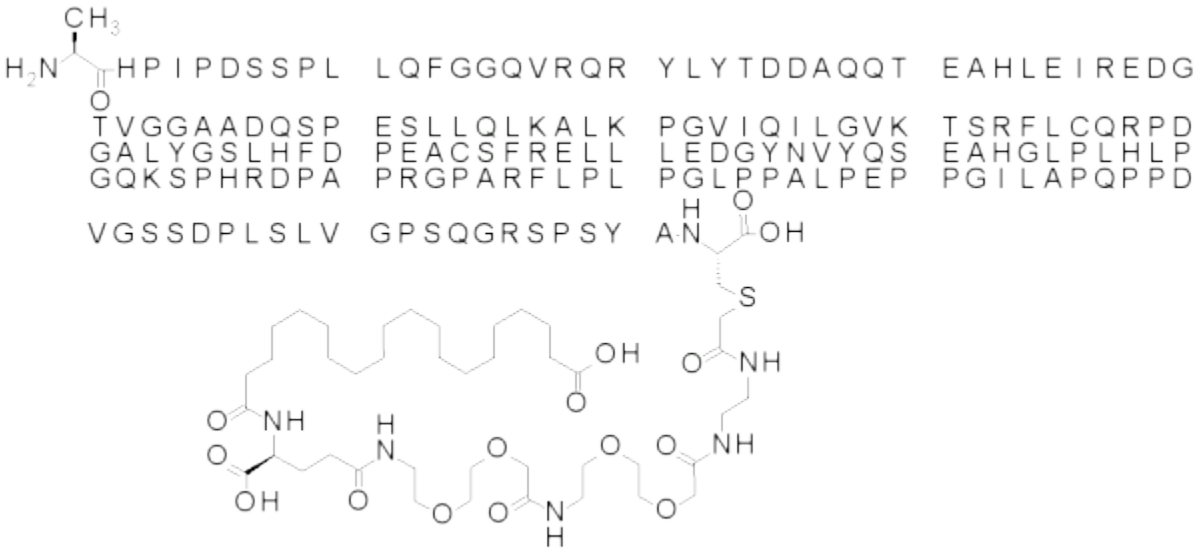
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 22)



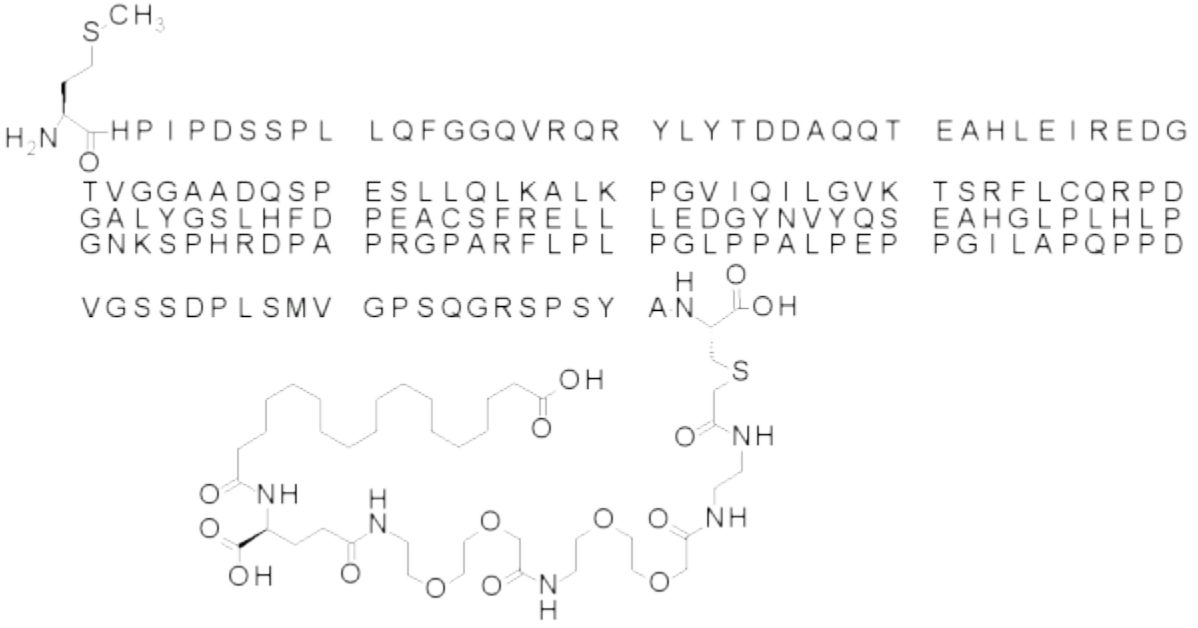
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(19-karboksynonadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 23)



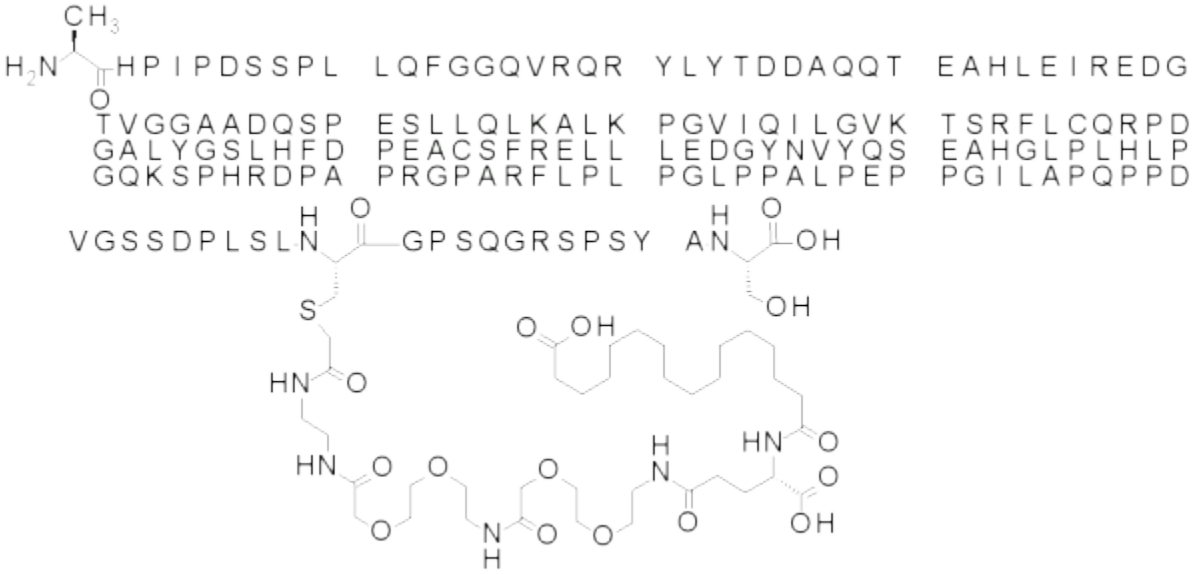
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Met[Cys181]FGF21 (forbindelse 24)



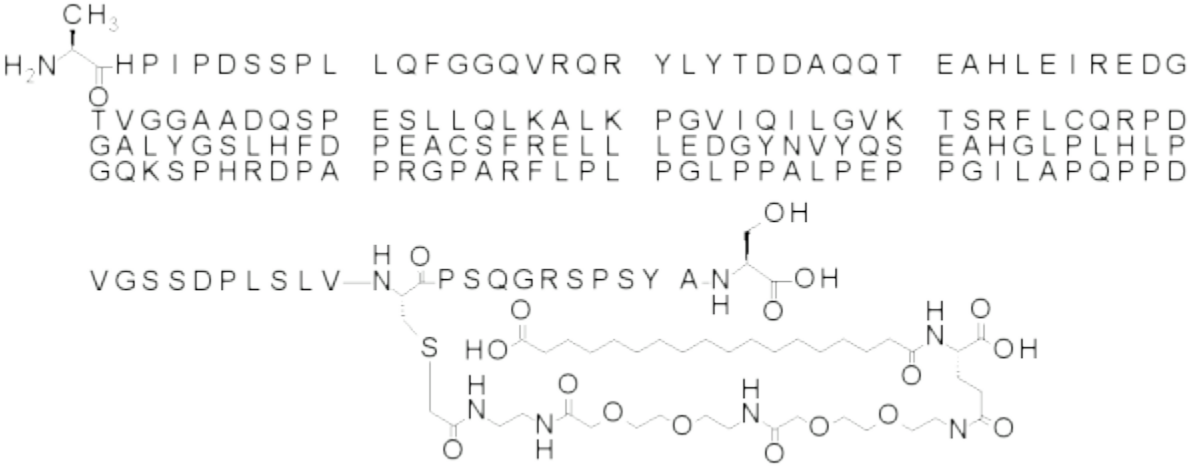
;

S{Beta-169}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(15-karboksypentadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys169]FGF21 (forbindelse 35)



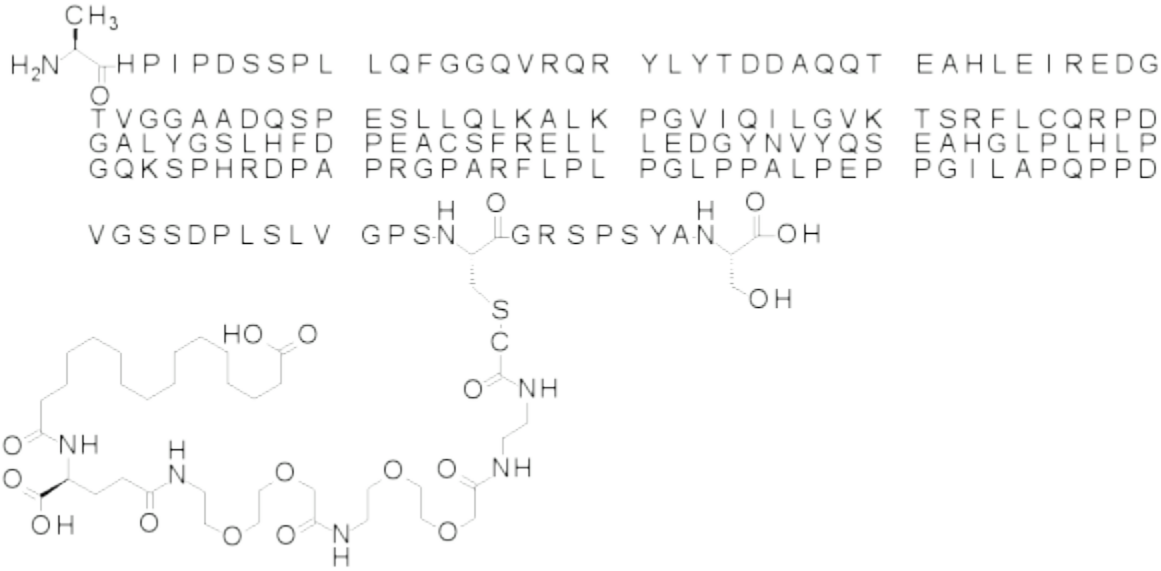
;

18-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-acetamidoetylamino)-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-18-okso-oktadekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys170]FGF21 (forbindelse 36)



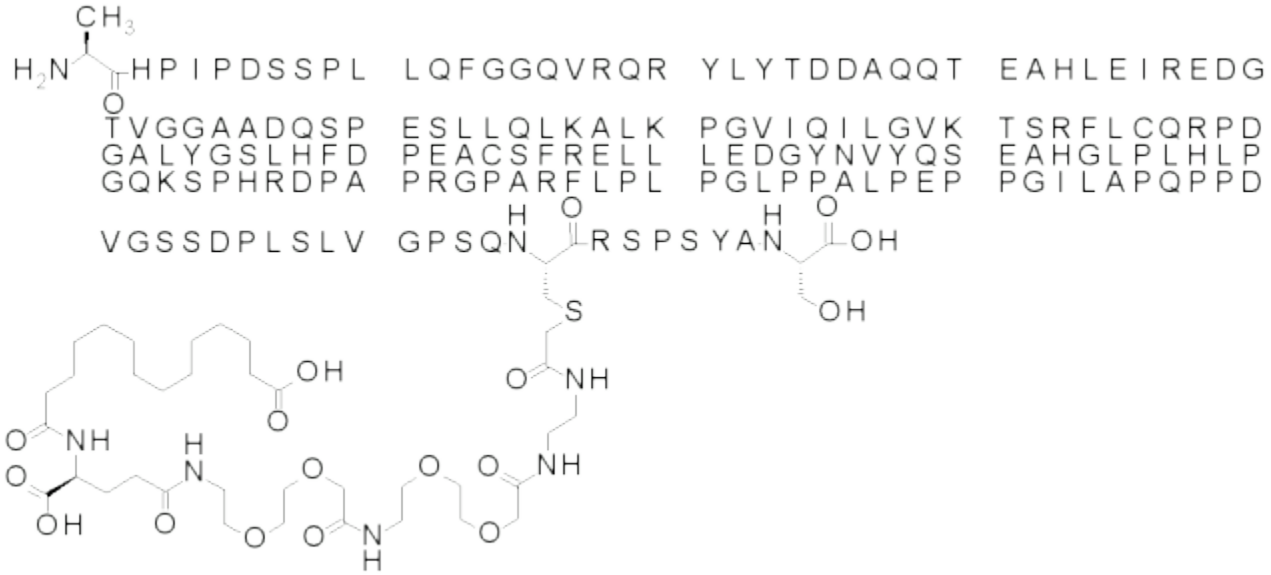
;

S{Beta-173}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(15-karboksypentadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys173]FGF21 (forbindelse 37)



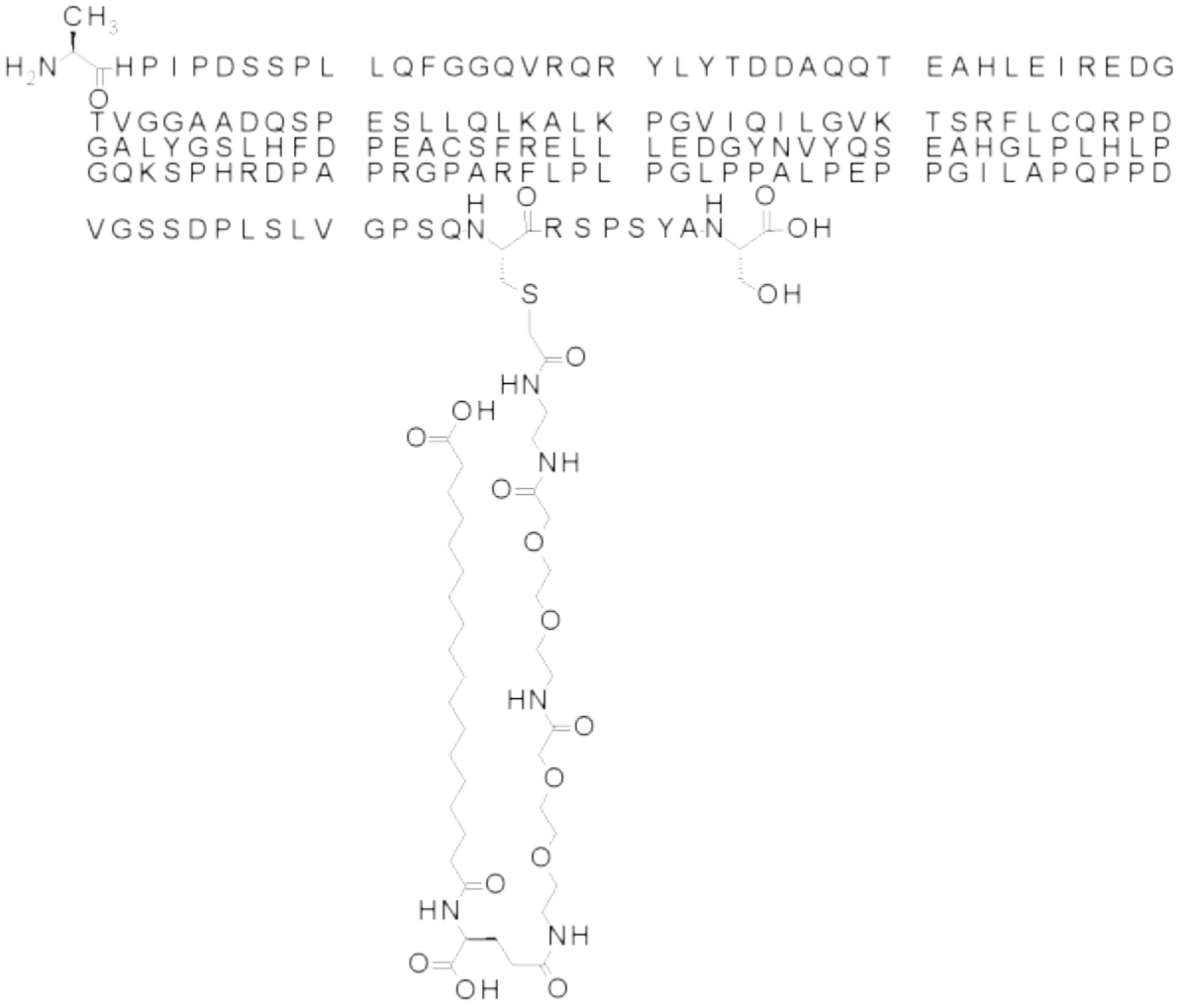
;

S{Beta-174}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(13-karboksytridekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys174]FGF21 (forbindelse 38)



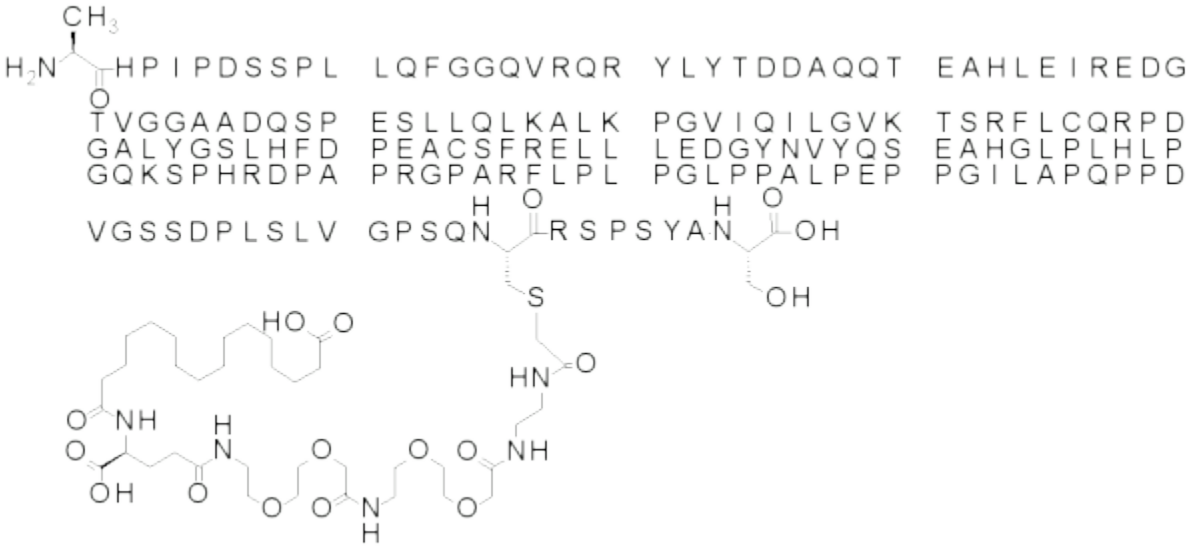
;

18-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-acetamidoetylamino)-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-18-okso-oktadekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys174]FGF21 (forbindelse 39)



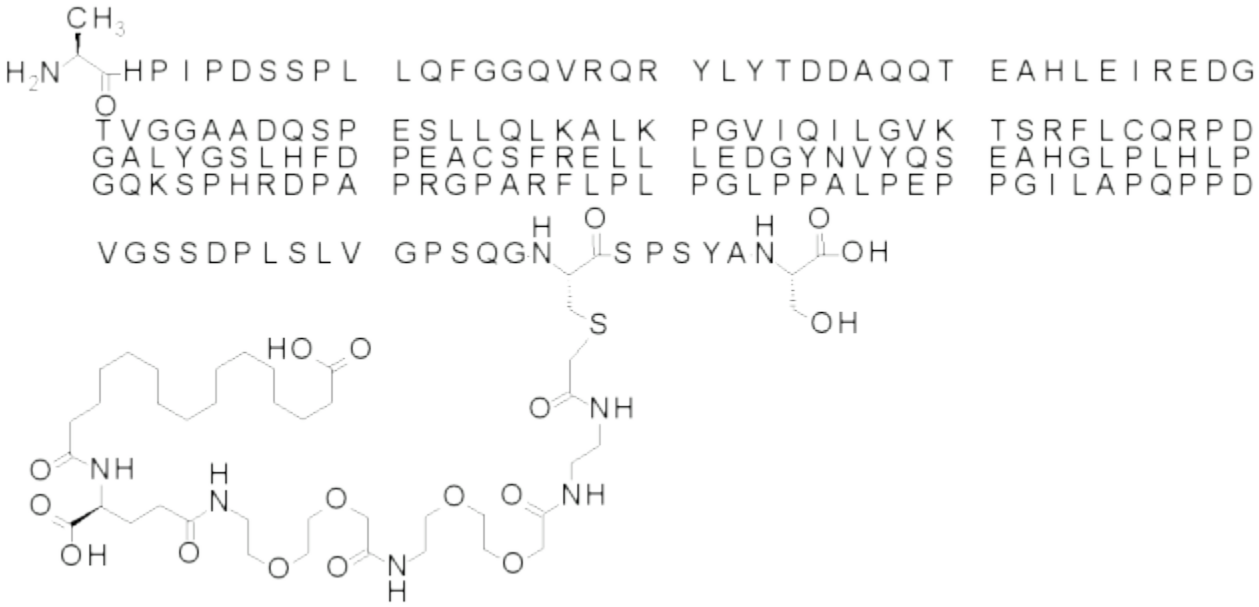
;

16-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-acetamidoetylamino)-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-16-okso-heksadekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys174]FGF21 (forbindelse 40)



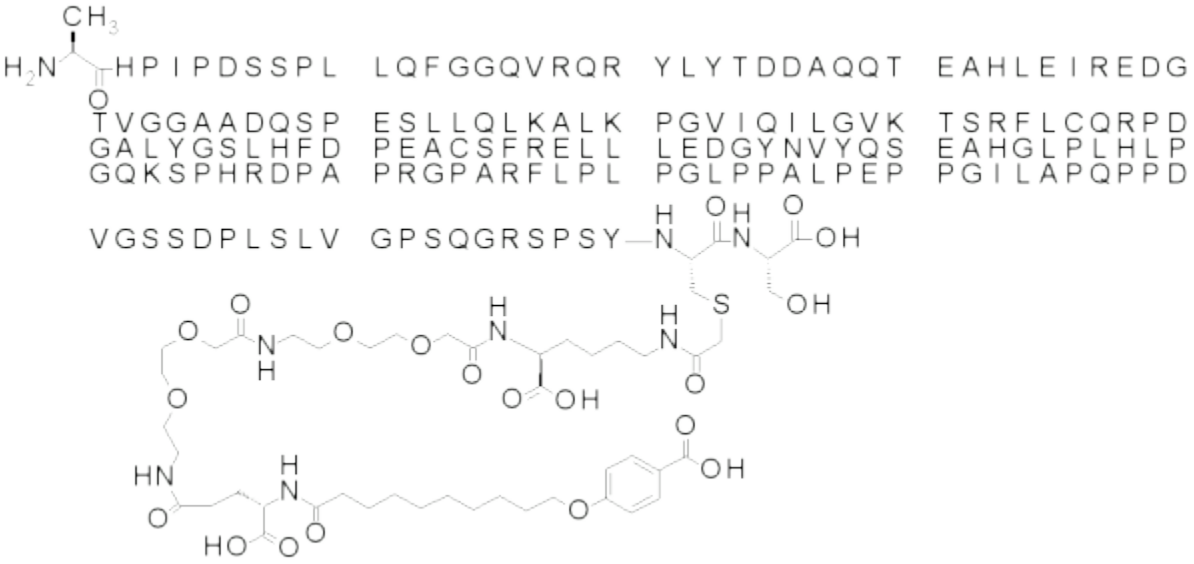
;

S{Beta-175}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(15-karboksypentadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys175]FGF21 (forbindelse 41)



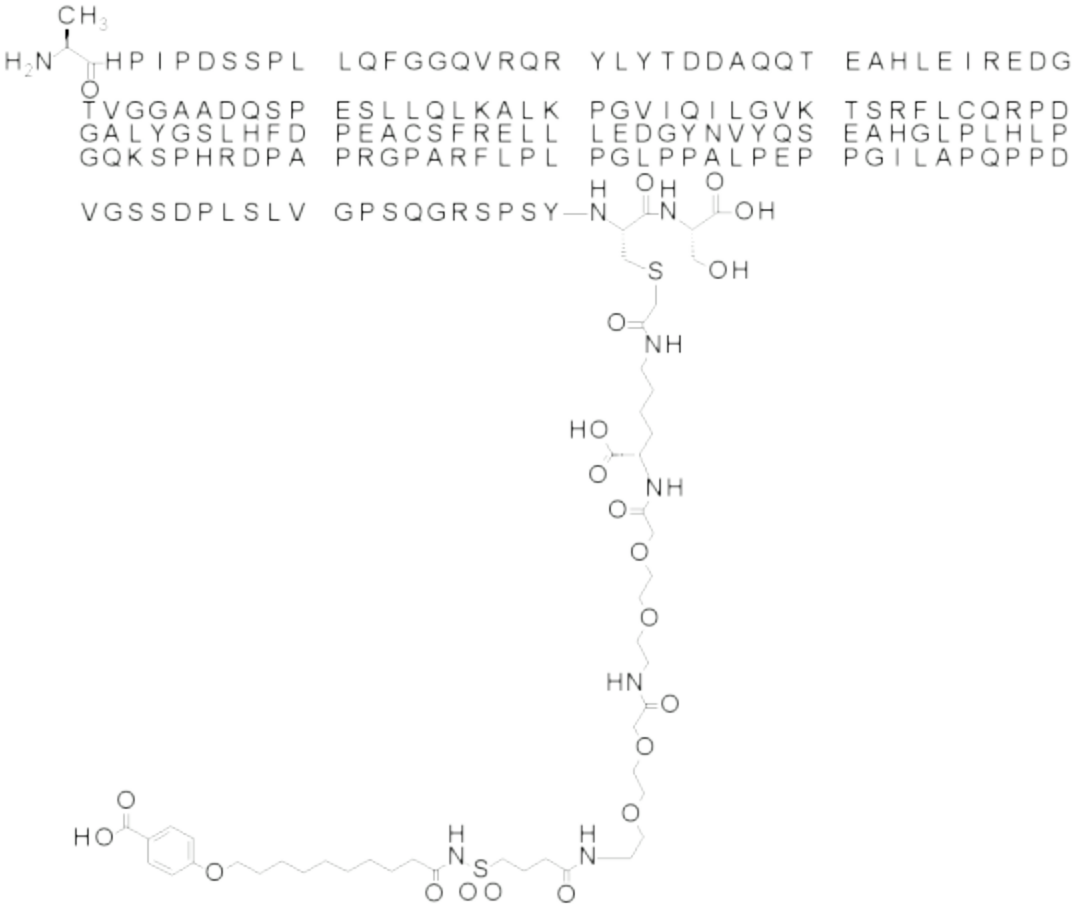
;

4-[10-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-acetamido-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-10-okso-dekoksy]benzosyre]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 43)



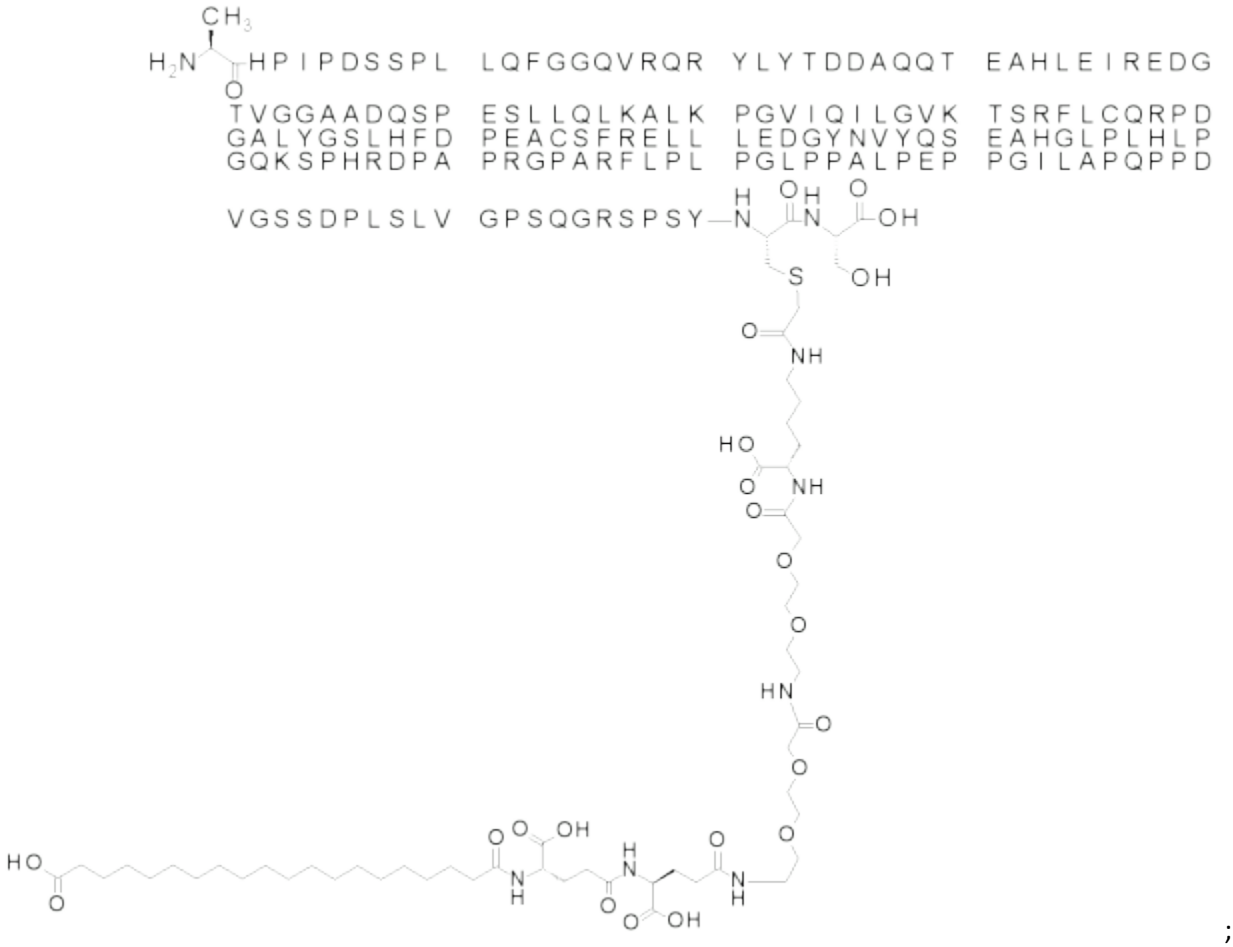
;

4-[10-[[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-acetamido-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-4-okso-butyl]sulfonylamino]-10-okso-dekoksy]benzosyre]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 44)


CH3
H2N
HPIPDSSPL LQFGGQVRQR YLYTDDAQQT EAHLEIREDG
TVGGAADQSP ESLLQLKALK PGVIQILGVK TSRFLCQRPD
GALYGSLHFD PEACSFRELL LEDGYNVYQS EAHGLPLHLP
GQKSPHRDPA PRGPARFLPL PGLPPALPEP PGILAPQPPD
VGSSDPLSLV GPSQGRSPSY
H
N
OH
N
O
OH
S
OH
O
NH
HO
O
NH
O
O
O
HN
O
O
O
HO
O
O
H
N
S
O
O
O
H
N
O

;

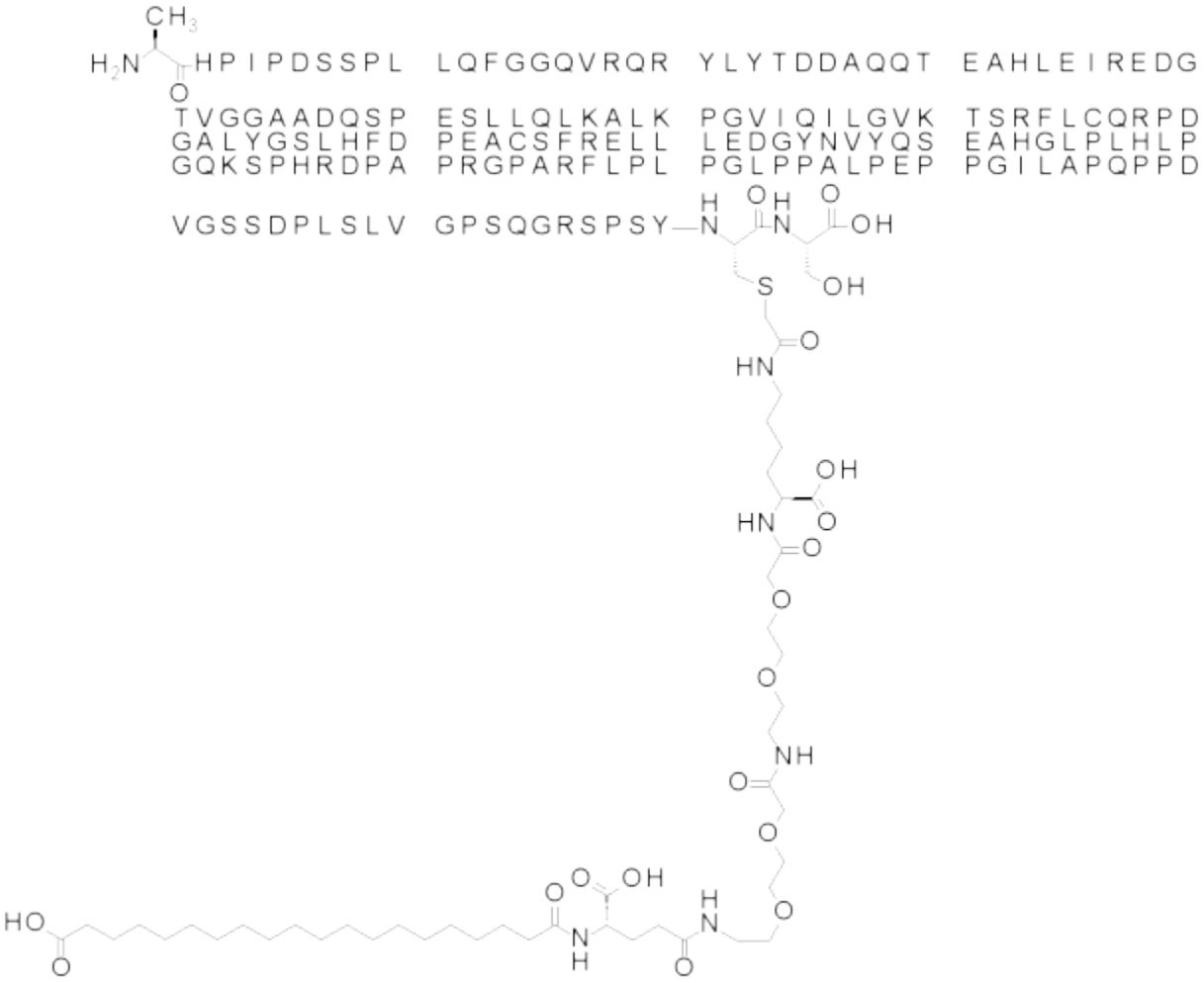
20-[[(1S)-4-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-acetamido-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-20-okso-ikosansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 45)



;

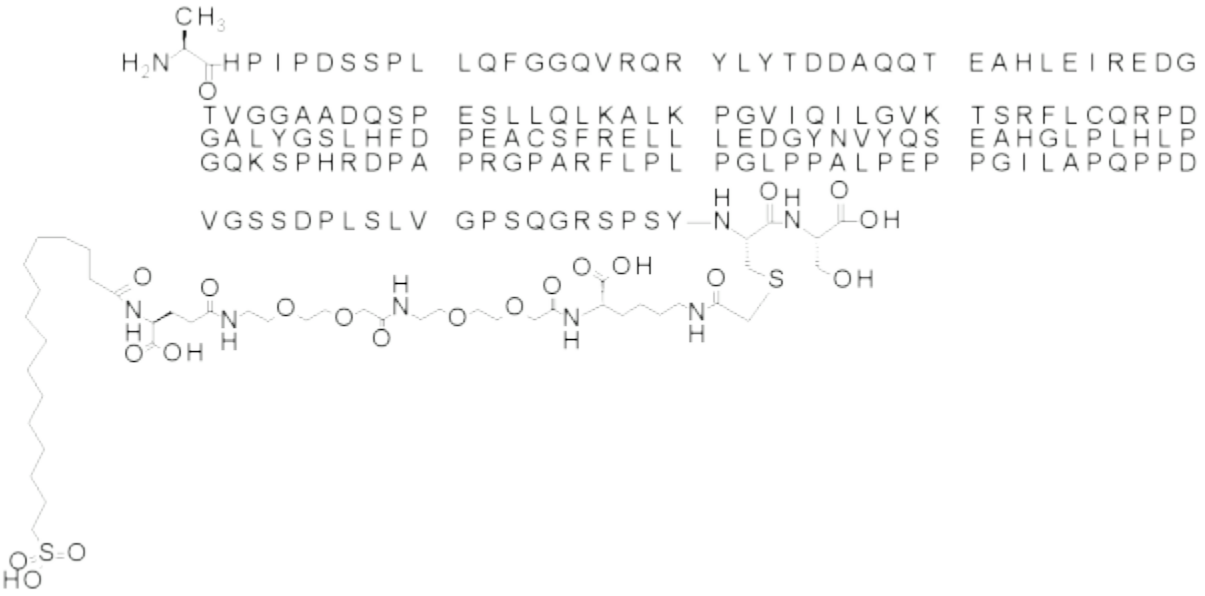
20-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-acetamido-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-20-okso-ikosansyre

-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 46)



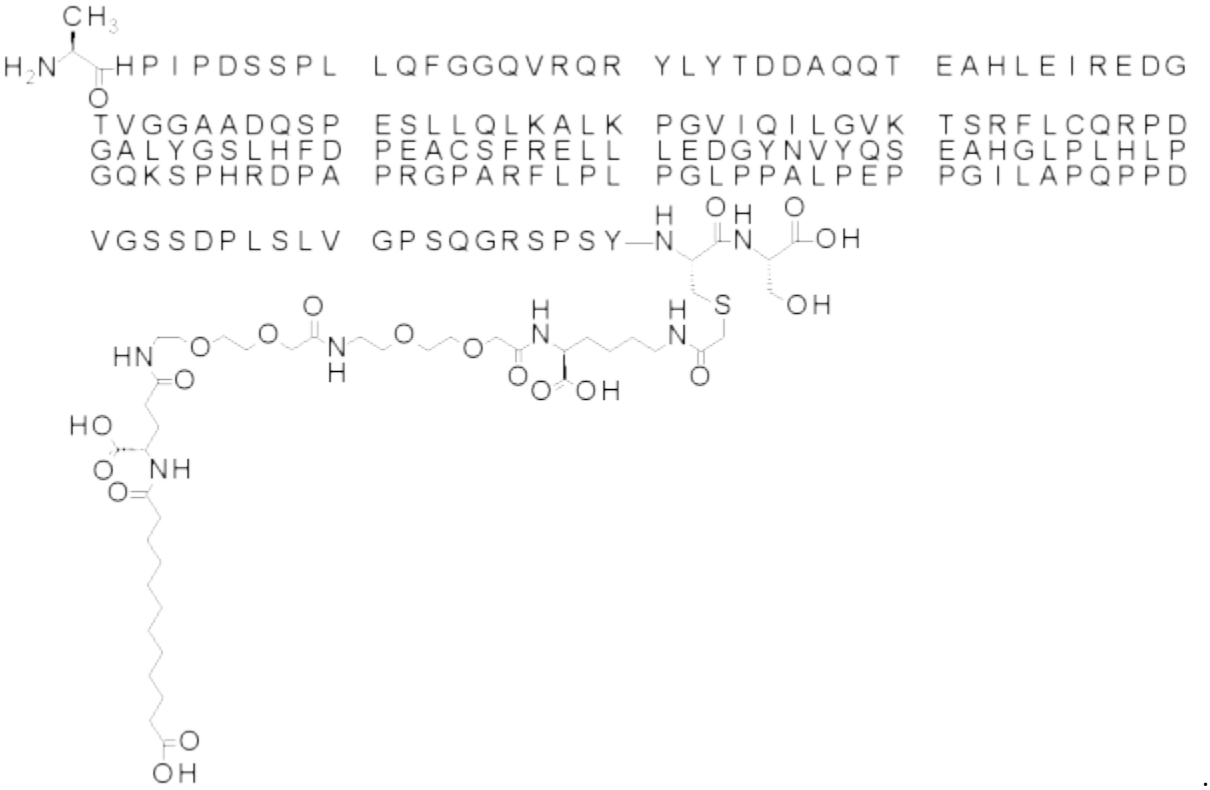
;

(2S)-6-acetamido-2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(16-sulfoheksadekanoylamino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]heksadekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 47)



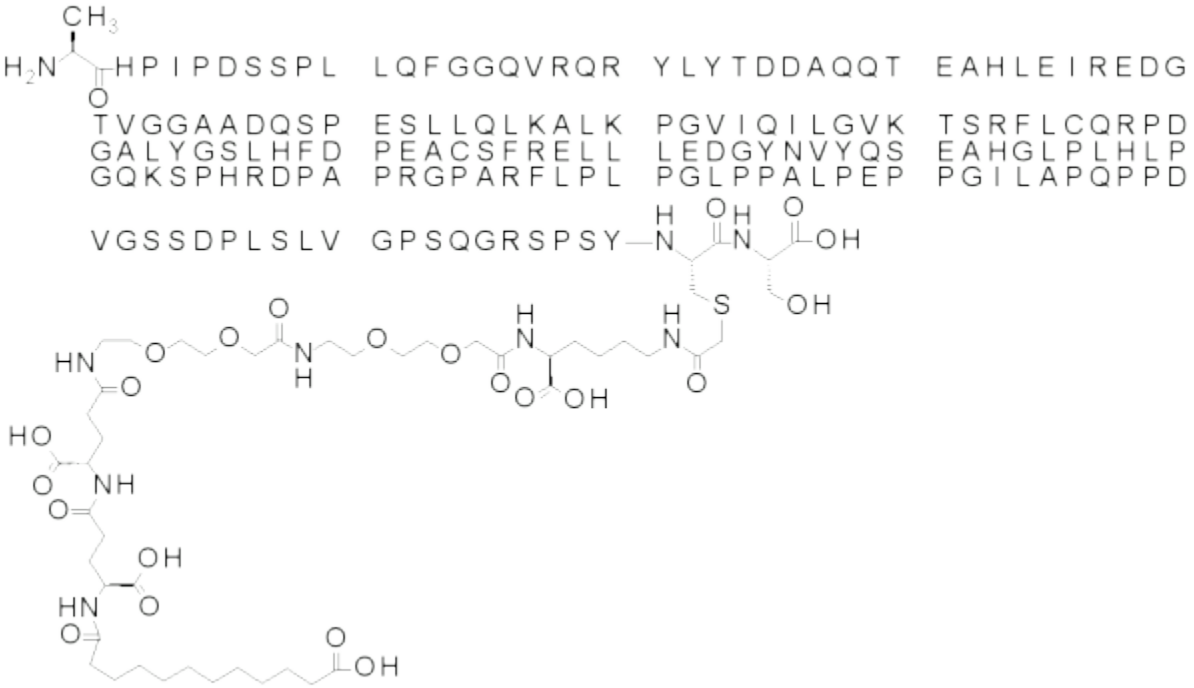
;

12-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-acetamido-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-12-okso-dodekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 48)



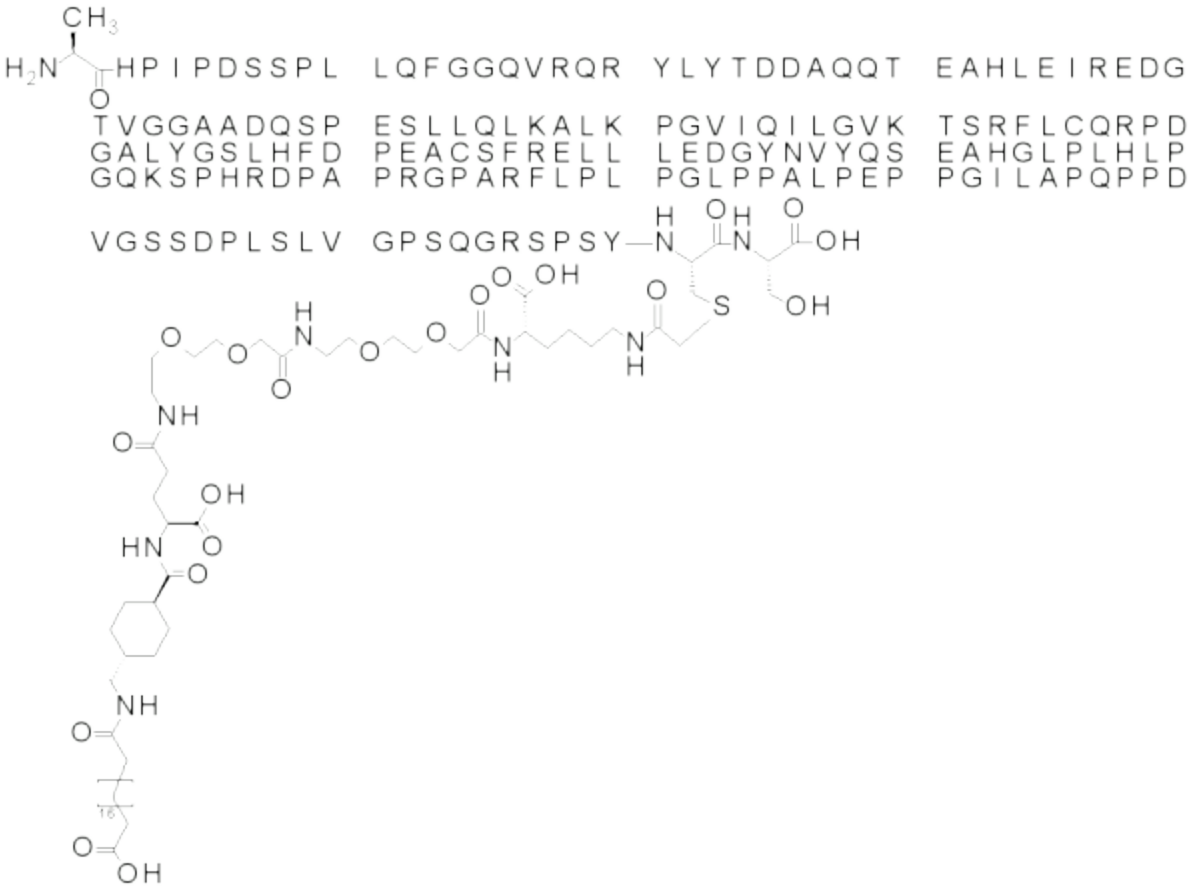
;

12-[[(1S)-4-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-acetamido-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-12-okso-dodekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 49)

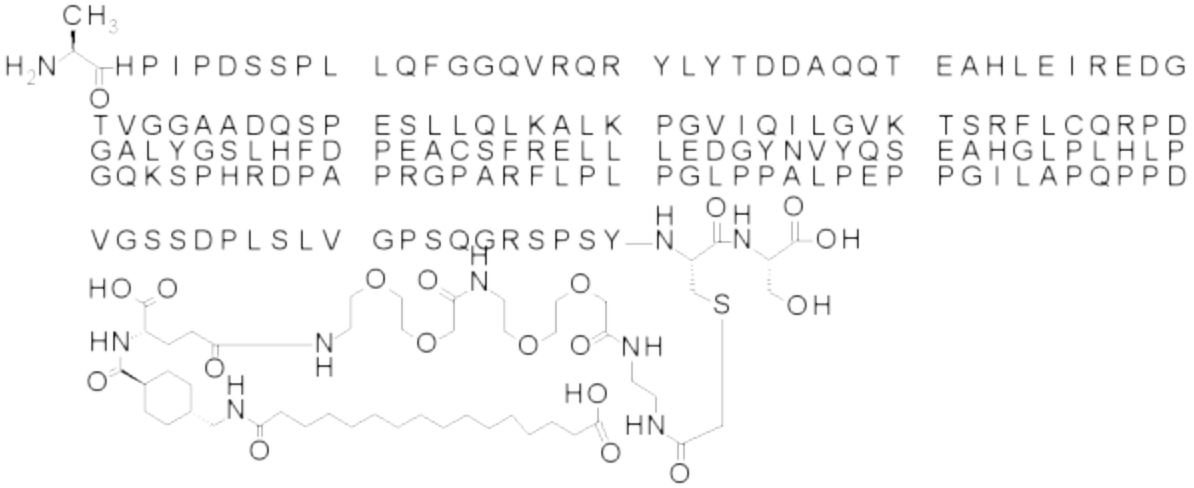


;

20-[[4-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-[(2-acetamido]-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]karbamoyl]sykloheksyl]metylamino]-20-okso-ikosansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 50)

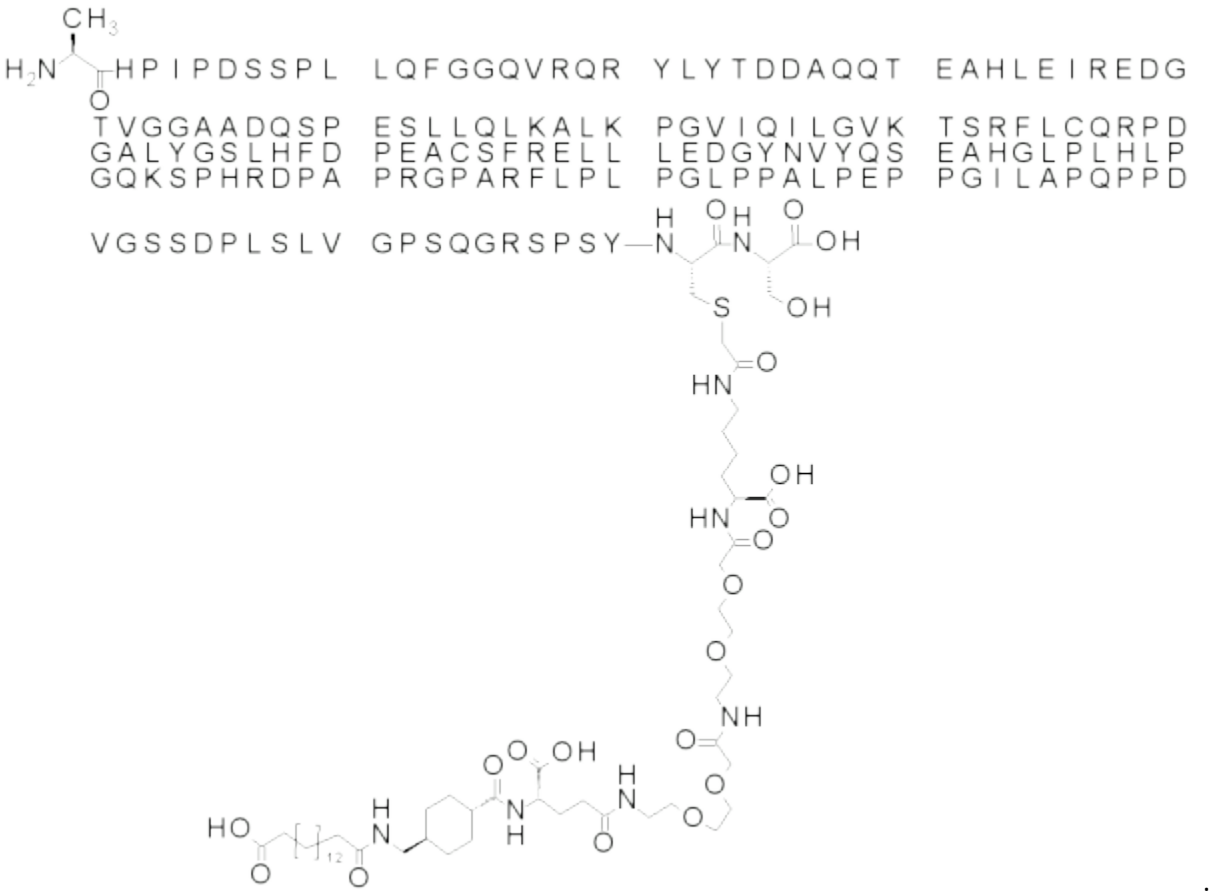


16-[[4-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-acetamidoetylamino)-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]karbamoyl]sykloheksyl]metylamino]-16-okso-heksadekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 51)



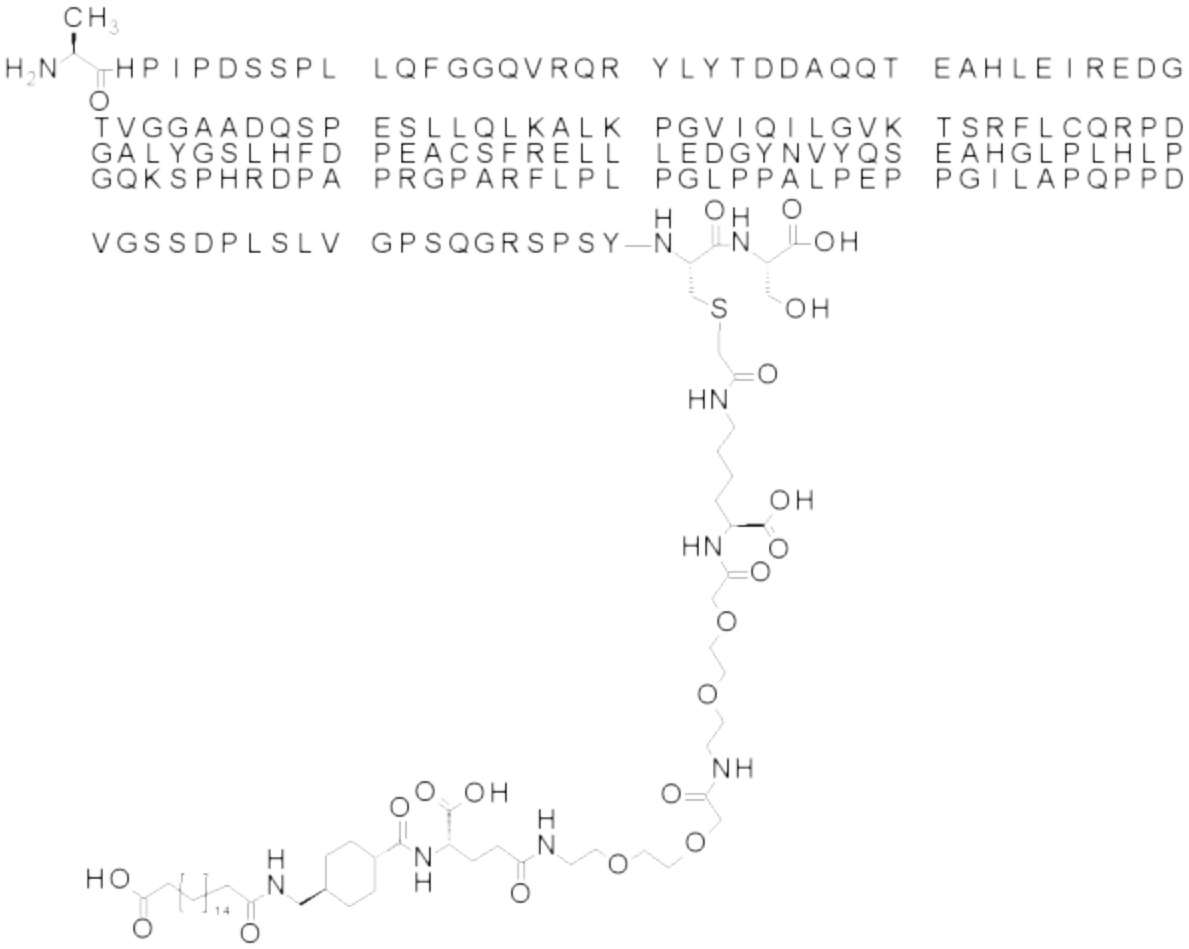
16-[[4-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-[(2-acetamido]-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]karbamoyl]sykloheksyl]metylamino]-16-okso-heksadekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21

(forbindelse 52)



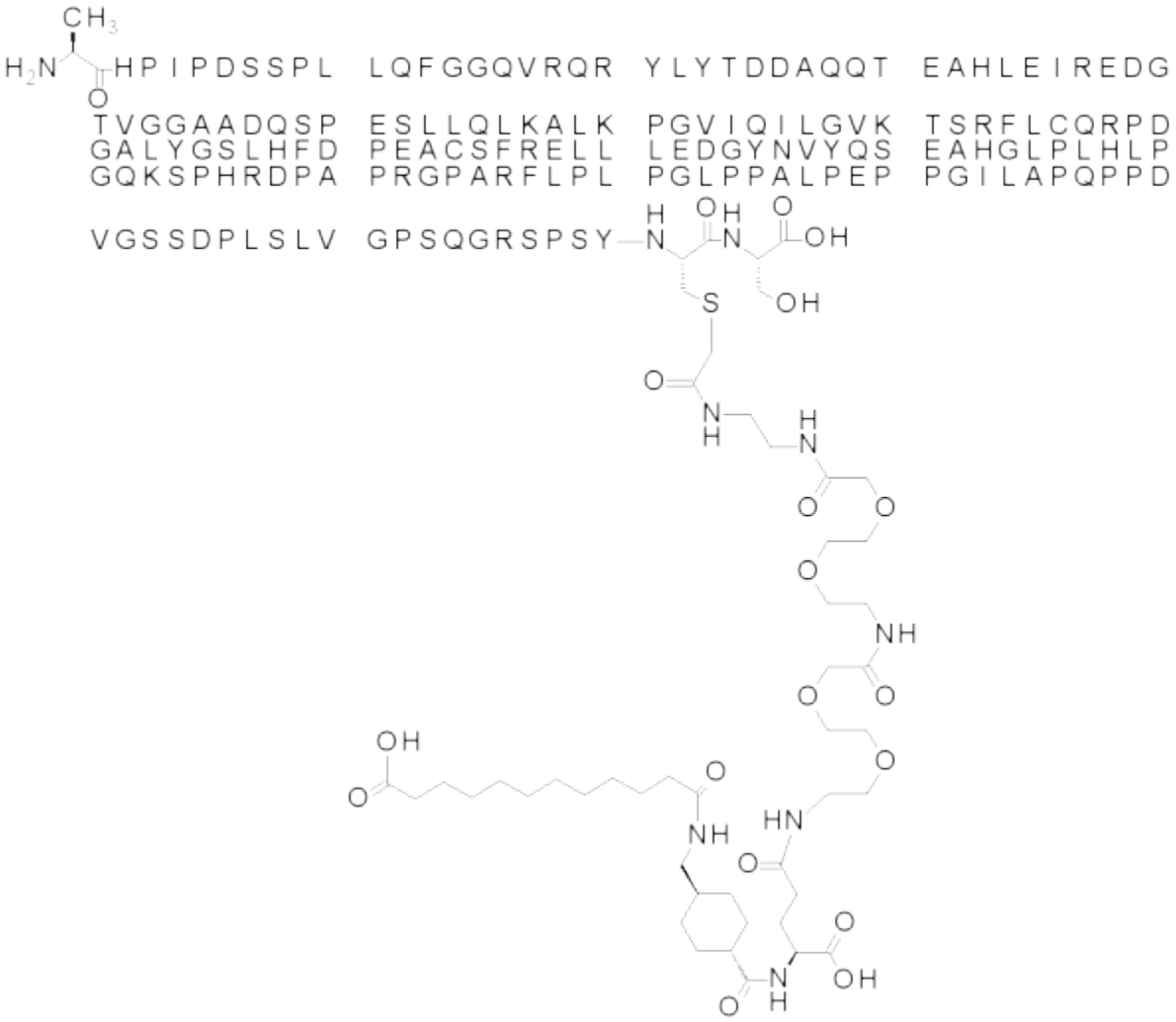
;

18-[[4-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-[(2-acetamido]-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]karbamoyl]sykloheksyl]metylamino]-18-okso-oktadekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 53)


CH3
H2N
HPIPDSSPL LQFGGQVRQR YLYTDDAQQT EAHLEIREDG
TVGGAADQSP ESLLQLKALK PGVIQILGVK TSRFLCQRPD
GALYGSLHFD PEACSFRELL LEDGYNVYQS EAHGLPLHLP
GQKSPHRDPA PRGPARFLPL PGLPPALPEP PGILAPQPPD
VGSSDPLSLV GPSQGRSPSY
H
O
H
N
N
O
OH
S
OH
O
HN
OH
HN
O
O
O
O
O
NH
O
O
OH
O
N
H
H
N
O
O
HO
O
14
H
N
O

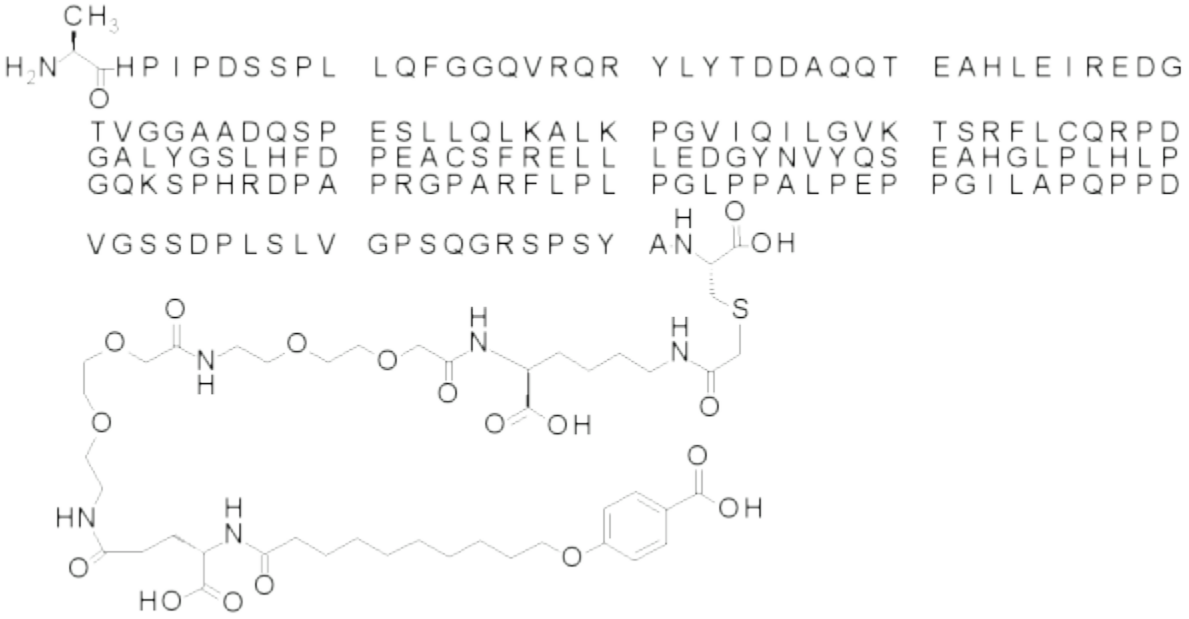
;

12-[[4-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-acetamidoetylamino)-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]karbamoyl]sykloheksyl]metylamino]-12-okso-dodekansyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 54)



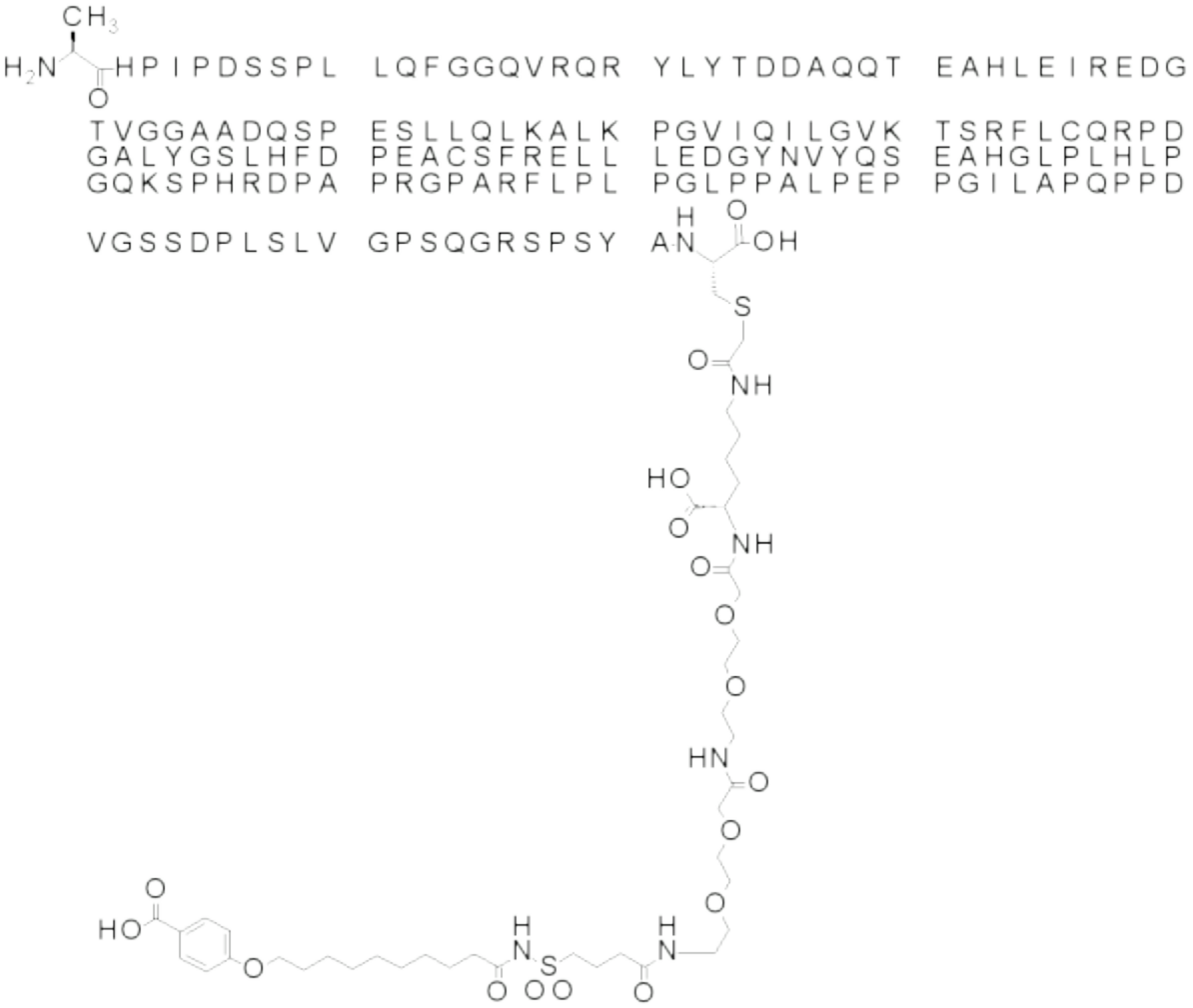
;

4-[10-[[(1S)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-acetamido-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-1-karboksy-4-okso-butyl]amino]-10-okso-dekoksy]benzosyre]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 55)



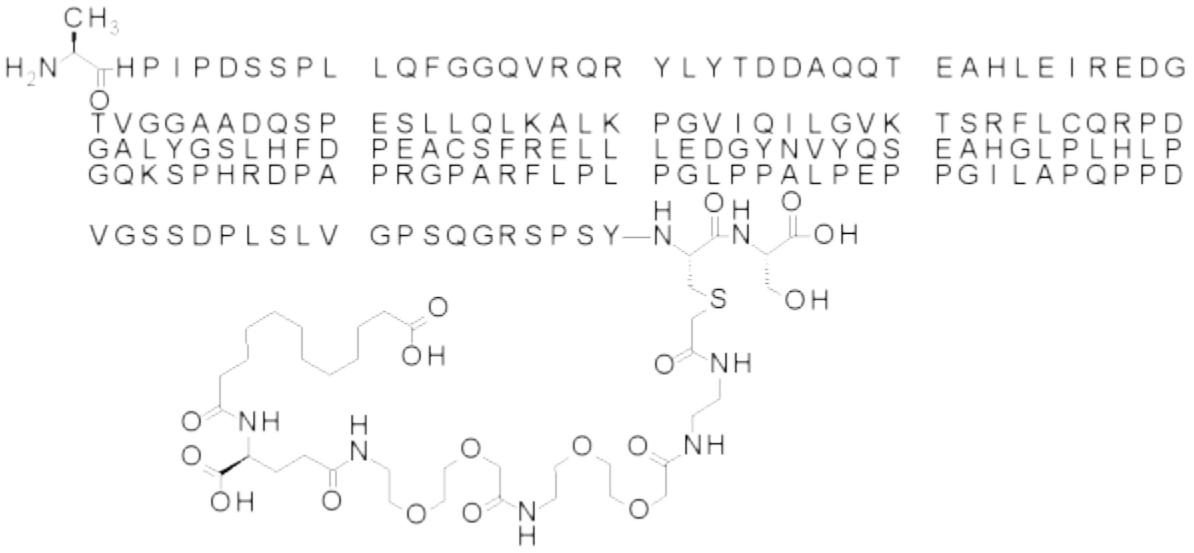
;

4-[10-[[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-5-acetamido-1-karboksy-pentyl]amino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-2-okso-etoksy]etoksy]etylamino]-4-okso-butyl]sulfonylamino]-10-okso-dekoksy]benzosyre-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 56)



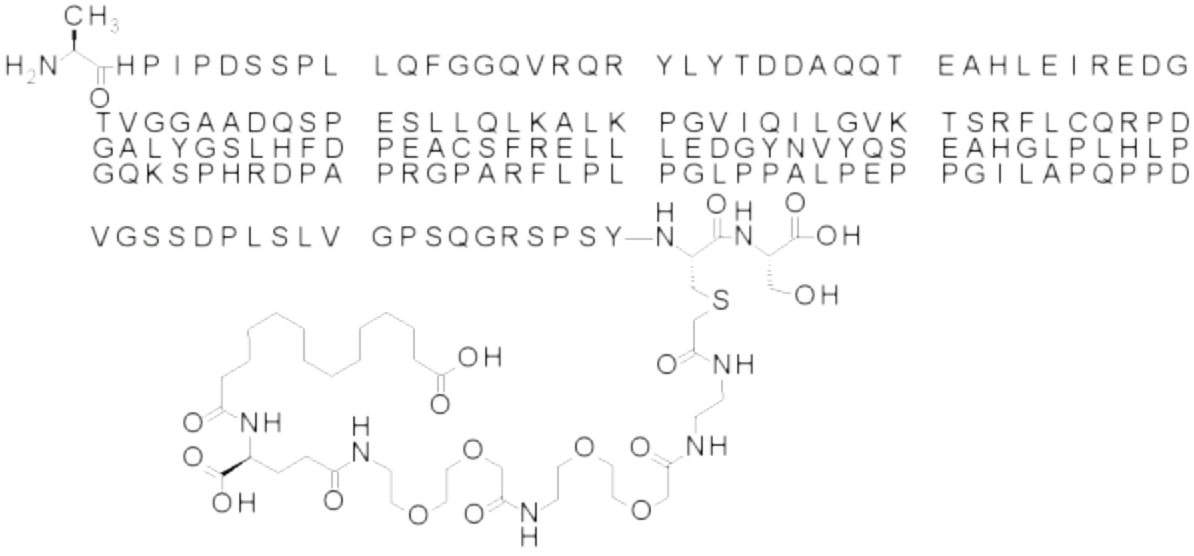
16. Derivat av et FGF21-protein, hvori derivatet er ett av de følgende:

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(11-karboksyundekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 13)



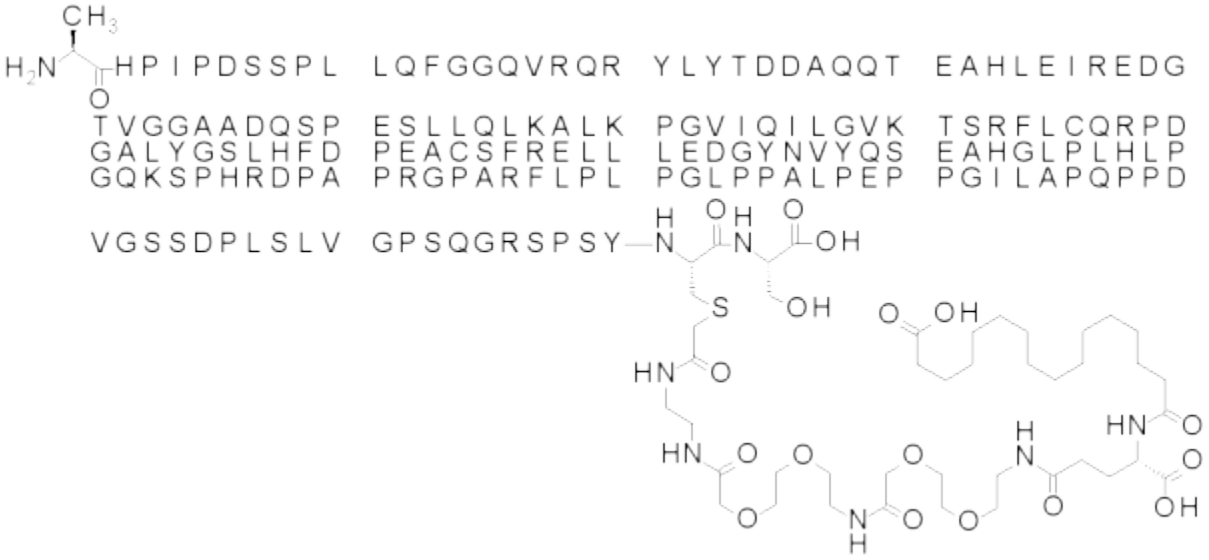
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(13-karboksytridekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 14)



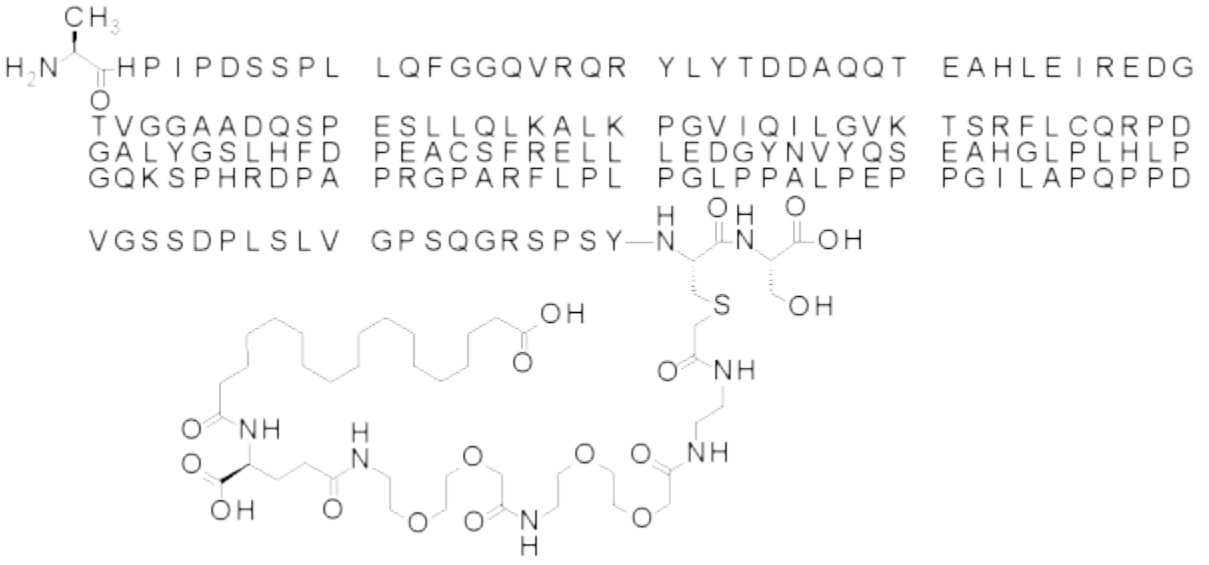
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(15-karboksypentadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 15)



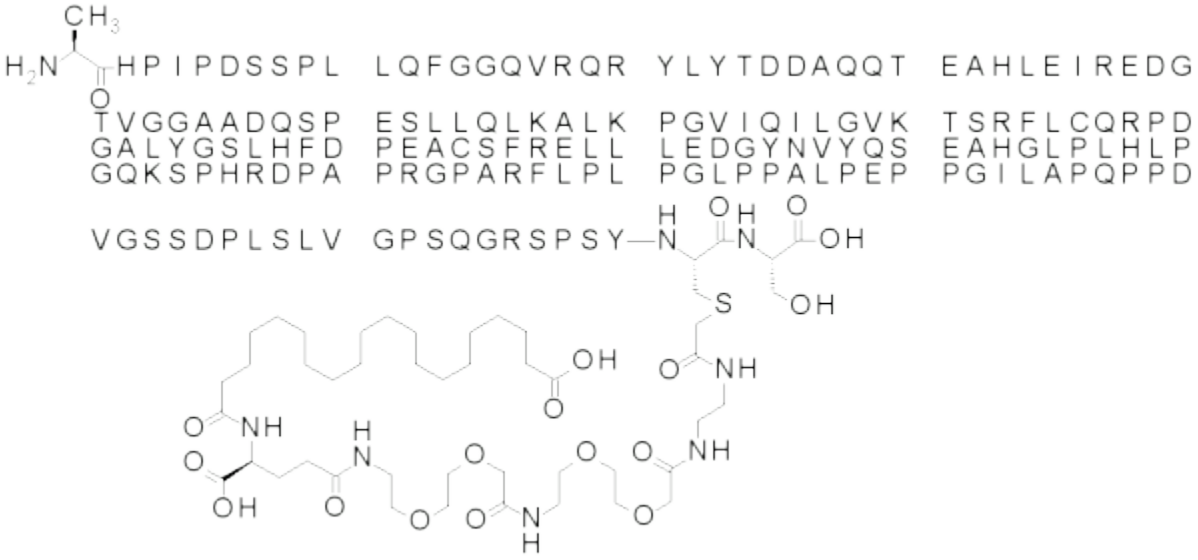
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 16)



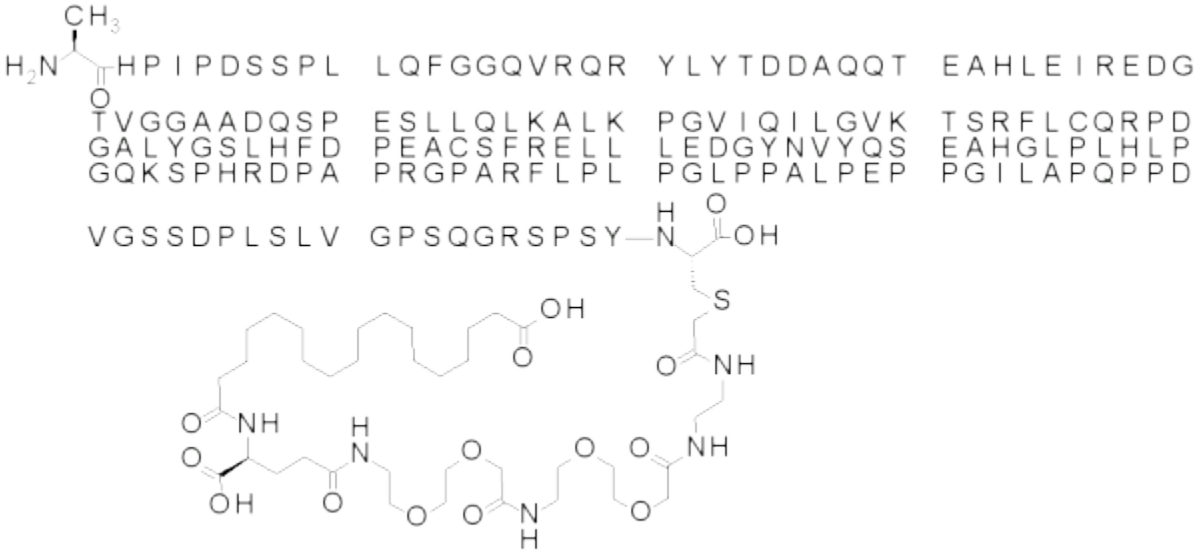
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(19-karboksynonadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180]FGF21 (forbindelse 17)



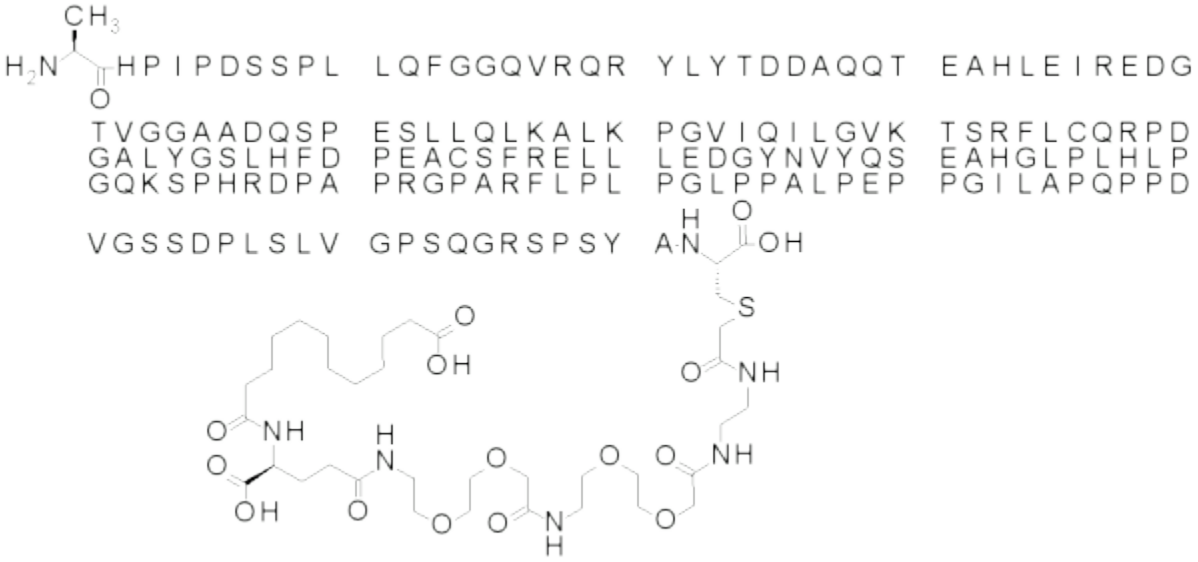
;

S{Beta-180}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys180,des181]FGF21 (forbindelse 18)



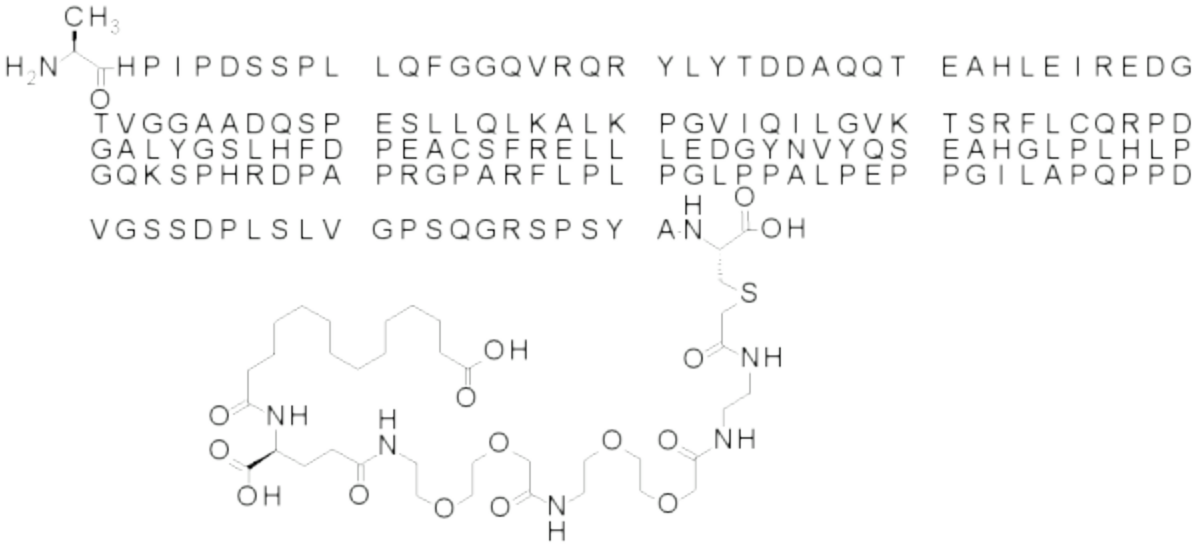
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(11-karboksyundekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 19)



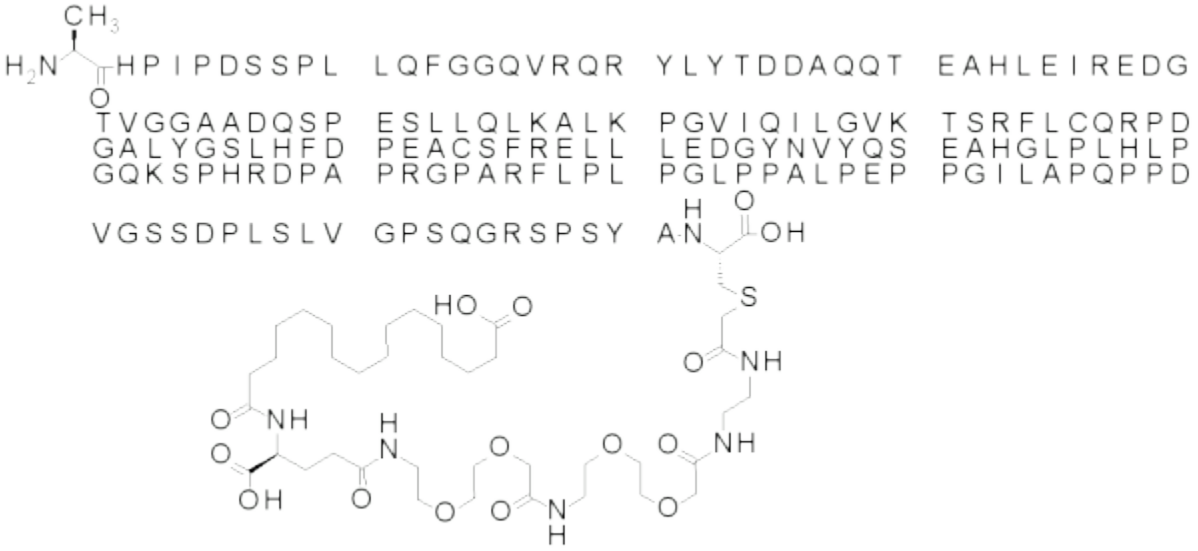
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(13-karboksytridekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 20)



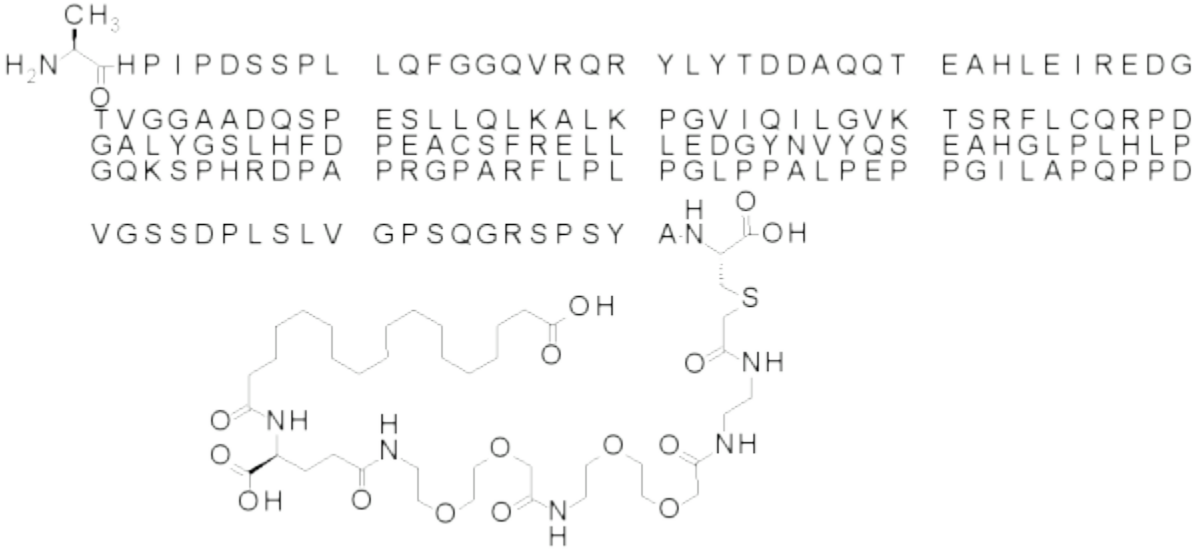
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(15-karboksypentadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 21)



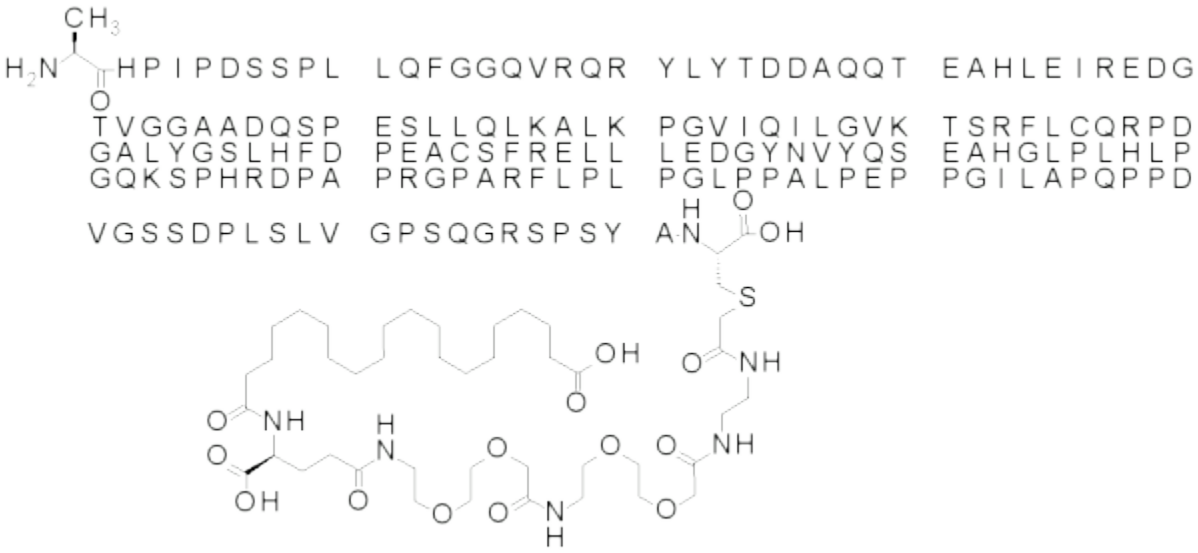
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 22)



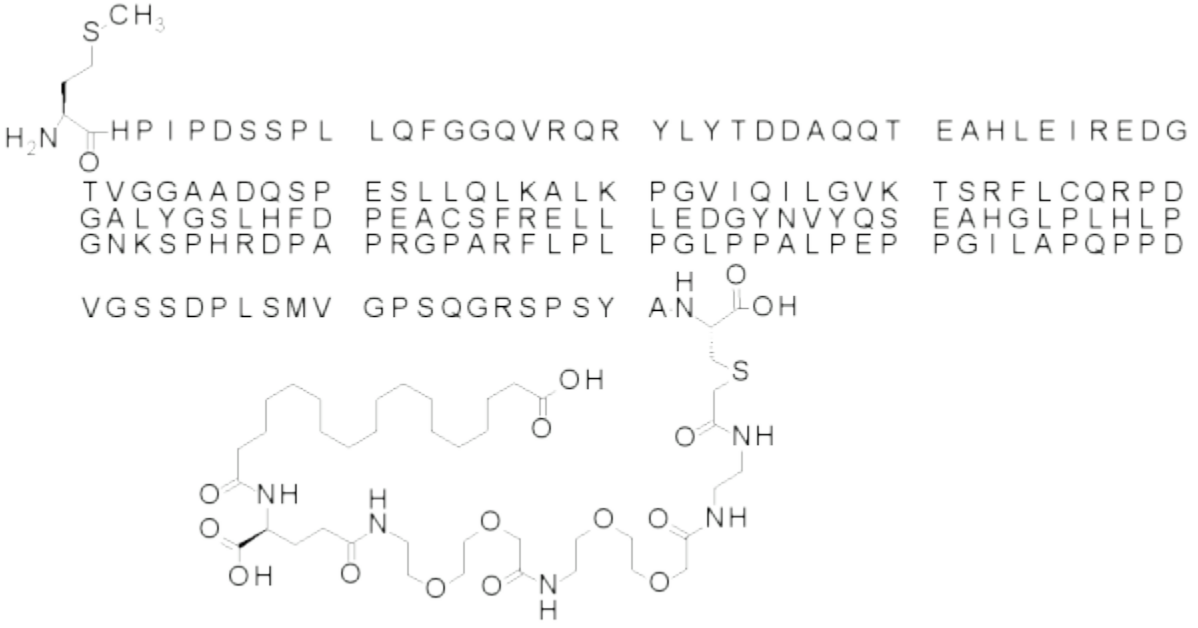
;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(19-karboksynonadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Ala[Gln121,Leu168,Cys181]FGF21 (forbindelse 23)



;

S{Beta-181}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-karboksy-4-(17-karboksyheptadekanoyl-amino)butanoyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]etoksy]etoksy]acetyl]amino]-etylamino]-2-oksoetyl]-Met[Cys181]FGF21 (forbindelse 24)



17. Derivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16, for anvendelse som et medikament.

18. Derivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling og/eller forebygging av en hvilken som helst av alle former for diabetes og relaterte sykdommer, så som fedme, spiseforstyrrelser, kardiovaskulære sykdommer, diabeteskomplikasjoner og/eller for å forbedre lipidparametere, forbedre β-cellefunksjonen; og/eller for å forsinke eller forebygge progresjon av diabetessykdom; og/eller for behandling og/eller forebygging av hepatisk steatose og ikke-alkoholfettleversykdom (NAFLD).