



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3826662 B9

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.11.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.09.11
(86)	European Application Nr.	19749938.7
(86)	European Filing Date	2019.07.22
(87)	The European Application's Publication Date	2021.06.02
(30)	Priority	2018.07.23, US, 201862702180 P 2018.09.13, US, 201862730562 P 2018.10.03, US, 201862740640 P
(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
	Designated validation states	MA; MD; TN
	Correction in the Gazette	2025.05.05
	Correction in EPO	2025.02.19
(73)	Proprietor	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, USA
(72)	Inventor	ALSINA-FERNANDEZ, Jorge, c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA CABRERA, Over, c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA COSKUN, Tamer, c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD OF USING A GIP/GLP1 CO-AGONIST FOR DIABETES
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/111971 WO-A1-2015/022420 D. M. NATHAN ET AL: "Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy", DIABETES CARE, vol. 32, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), US, pages 193 - 203, XP055302177, ISSN: 0149-5992, DOI: 10.2337/dc08-9025

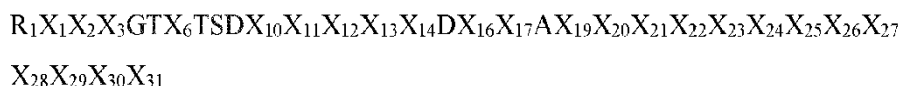
JUAN PABLO FRIAS ET AL: "Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial", LANCET, vol. 392, no. 10160, 4 October 2018 (2018-10-04), AMSTERDAM, NL, pages 2180 - 2193, XP055567738, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8

TAMER COSKUN ET AL: "LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept", MOLECULAR METABOLISM, vol. 18, 3 October 2018 (2018-10-03), pages 3 - 14, XP055567725, ISSN: 2212-8778, DOI: 10.1016/j.molmet.2018.09.009

STEVE CHAPLIN ET AL: "Properties of GLP-1 agonists and their use in type 2 diabetes", 1 January 2016 (2016-01-01), pages 43 - 46, XP055627489, Retrieved from the Internet <URL:<https://wileymicrositebuilder.com/trends/wp-content/uploads/sites/23/2016/01/Properties-of-GLP-1-agonists-and-their-use-in-type-2-diabetes.pdf>> [retrieved on 20191001]

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:

3826662

Patentkrav**1. Forbindelse av SEKV. ID NR.: 3:**

hvor:

R_1 er en endring av den N-terminale aminogruppen, hvor endringen er valgt fra gruppen bestående av Ac og fraværende;

X_1 er valgt fra gruppen bestående av Y, H, D-Tyr, F, desH og desY,

X_2 er valgt fra gruppen bestående av Aib, α MeP, A, P og D-Ala;

eller X_1 og X_2 går sammen for å danne desH- ψ [NHCO]-Aib;

X_3 er valgt fra gruppen bestående av E, N, Aad og cTA;

X_6 er valgt fra gruppen bestående av F, α MeF og α MeF(2F);

X_{10} er valgt fra gruppen bestående av A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, α MeF, α MeF(2F), I, α MeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X_{11} er valgt fra gruppen bestående av S, α MeS og D-Ser;

X_{12} er valgt fra gruppen bestående av I, S, D-Ile og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X_{13} er valgt fra gruppen bestående av Nle, Aib, L, α MeL og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X_{14} er valgt fra gruppen bestående av L og K, hvor K er konjugert til en C₁₆-C₂₂-fettsyre, hvor fettsyren eventuelt er konjugert til nevnte K via en linker;

X_{16} er valgt fra gruppen bestående av K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, α MeK, R og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X_{17} er valgt fra gruppen bestående av K, Q, I og en aminosyre konjugert til en C₁₆-C₂₂-fettsyre, hvor fettsyren eventuelt er konjugert til aminosyren via en linker;

X_{19} er valgt fra gruppen bestående av Q, A og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X_{20} er valgt fra gruppen bestående av Aib, Q, H, R, K, α MeK og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X_{21} er valgt fra gruppen bestående av H, Aad, D, Aib, T, A, E, I og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X_{22} er valgt fra gruppen bestående av F og α MeF;

3826662

X_{23} er valgt fra gruppen bestående av I, L, A, G, F, H, E, V og $K(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$;

X_{24} er valgt fra gruppen bestående av S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P og $K(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$;

X_{25} er valgt fra gruppen bestående av Y og αMeY ;

X_{26} er valgt fra gruppen bestående av L, αMeL og $K(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$;

X_{27} er valgt fra gruppen bestående av L, I og $K(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$;

X_{28} er valgt fra gruppen bestående av E, A, S, D-Glu og $K(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$;

X_{29} er valgt fra gruppen bestående av Aib, G, A og $K(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$;

X_{30} er valgt fra gruppen bestående av C, G, $G\text{-R}_2$ og $K(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}$;

X_{31} er fraværende eller er valgt fra gruppen bestående av $PX_{32}X_{33}X_{34}\text{-R}_2$ (SEKV. ID NR.:4), $PX_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}\text{-R}_2$ (SEKV. ID NR.:5), $PX_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}\text{-R}_2$ (SEKV. ID NR.:6), $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}] X_{32}X_{33}X_{34}\text{-R}_2$ (SEKV. ID NR.:7), $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$

$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}\text{-R}_2$ (SEKV. ID NR.:8) og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}] X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}\text{-R}_2$ (SEKV. ID NR.:9);

hvor:

X_{32} er S eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{33} er S eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{34} er valgt fra gruppen bestående av G, C og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{35} er A eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{36} er P eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{37} er P eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{38} er P eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{39} er valgt fra gruppen bestående av C, S og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{40} er valgt fra gruppen bestående av C og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

3826662

q er valgt fra gruppen bestående av 14, 15, 16, 17, 18, 19 og 20; og

R₂ er en endring av den C-terminale gruppen, hvor endringen er NH₂ eller fraværende;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor, hvis X₃₀ er G-R₂, så er X₃₁ fraværende;

hvor ikke mer enn én av X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉ og X₄₀ kan være en substituent som inneholder en fettsyre; og

hvor ikke mer enn én av X₃₀, X₃₄, X₃₉ og X₄₀ kan være C;

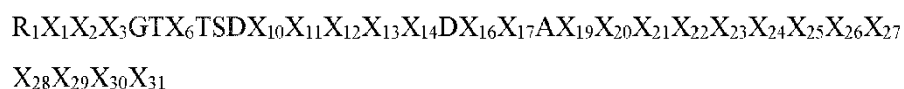
hvor, hvis én av X₃₀, X₃₄, X₃₉ og X₄₀ er C, så er ingen av X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉ og X₄₀ en substituent som inneholder en fettsyre;

for bruk ved behandling av diabetes type 2, NASH eller fedme, hvor forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, har et GIP:GLP-1-reseptoragonist-potensforhold, målt etter en 60-minutters inkubasjon med bruk av en kasein cAMP-assay normalisert mot GIP og GLP-1, som er omtrent 2,5:1 til omtrent 10:1 og hvor bruken omfatter:

- a) administrering av en titreringsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i minst omtrent to uker; og deretter
- b) administrering av en vedlikeholdsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor titreringsdosen er omtrent 50% av vedlikeholdsdosen.

2. Forbindelse av SEKV. ID NR.: 3:



hvor:

R₁ er en endring av den N-terminale aminogruppen, hvor endringen er valgt fra gruppen bestående av Ac og fraværende;

X₁ er valgt fra gruppen bestående av Y, H, D-Tyr, F, desH og desY,

X₂ er valgt fra gruppen bestående av Aib, αMeP, A, P og D-Ala;

eller X₁ og X₂ går sammen for å danne desH-ψ[NHCO]-Aib;

X₃ er valgt fra gruppen bestående av E, N, Aad og cTA;

3826662

X₆ er valgt fra gruppen bestående av F, αMeF og αMeF(2F);

X₁₀ er valgt fra gruppen bestående av A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, αMeF, αMeF(2F), I, αMeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₁₁ er valgt fra gruppen bestående av S, αMeS og D-Ser;

X₁₂ er valgt fra gruppen bestående av I, S, D-Ile og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₁₃ er valgt fra gruppen bestående av Nle, Aib, L, αMeL og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₁₄ er valgt fra gruppen bestående av L og K, hvor K er konjugert til en C₁₆-C₂₂-fettsyre, hvor fettsyren eventuelt er konjugert til nevnte K via en linker;

X₁₆ er valgt fra gruppen bestående av K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, αMeK, R og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₁₇ er valgt fra gruppen bestående av K, Q, I og en aminosyre konjugert til en C₁₆-C₂₂-fettsyre, hvor fettsyren eventuelt er konjugert til aminosyren via en linker;

X₁₉ er valgt fra gruppen bestående av Q, A og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₀ er valgt fra gruppen bestående av Aib, Q, H, R, K, αMeK og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₁ er valgt fra gruppen bestående av H, Aad, D, Aib, T, A, E, I og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₂ er valgt fra gruppen bestående av F og αMeF;

X₂₃ er valgt fra gruppen bestående av I, L, A, G, F, H, E, V og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₄ er valgt fra gruppen bestående av S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₅ er valgt fra gruppen bestående av Y og αMeY;

X₂₆ er valgt fra gruppen bestående av L, αMeL og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₇ er valgt fra gruppen bestående av L, I og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₈ er valgt fra gruppen bestående av E, A, S, D-Glu og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₉ er valgt fra gruppen bestående av Aib, G, A og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

3826662

X_{30} er valgt fra gruppen bestående av C, G, G- R_2 og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{31} er fraværende eller er valgt fra gruppen bestående av $PX_{32}X_{33}X_{34}\text{-}R_2$ (SEKV. ID NR.:4), $PX_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}\text{-}R_2$ (SEKV. ID NR.:5), $PX_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}\text{-}R_2$ (SEKV. ID NR.:6), $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}] X_{32}X_{33}X_{34}\text{-}R_2$ (SEKV. ID NR.:7), $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}] X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}\text{-}R_2$ (SEKV. ID NR.:8) og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}] X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}\text{-}R_2$ (SEKV. ID NR.:9);

hvor:

X_{32} er S eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{33} er S eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{34} er valgt fra gruppen bestående av G, C og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{35} er A eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{36} er P eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{37} er P eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{38} er P eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{39} er valgt fra gruppen bestående av C, S og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{40} er valgt fra gruppen bestående av C og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

q er valgt fra gruppen bestående av 14, 15, 16, 17, 18, 19 og 20; og

R_2 er en endring av den C-terminale gruppen, hvor endringen er NH_2 eller fraværende;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor, hvis X_{30} er G- R_2 , så er X_{31} fraværende;

hvor ikke mer enn én av X_{10} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{16} , X_{17} , X_{19} , X_{20} , X_{21} , X_{23} , X_{24} , X_{26} , X_{27} , X_{28} , X_{29} ,

X_{30} , X_{31} , X_{32} , X_{33} , X_{34} , X_{35} , X_{36} , X_{37} , X_{38} , X_{39} og X_{40} kan være en substituent som

inneholder en fettsyre; og

hvor ikke mer enn én av X_{30} , X_{34} , X_{39} og X_{40} kan være C; og

hvor, hvis én av X_{30} , X_{34} , X_{39} og X_{40} er C, så er ingen av X_{10} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{16} , X_{17} , X_{19} , X_{20} ,

X_{21} , X_{23} , X_{24} , X_{26} , X_{27} , X_{28} , X_{29} , X_{30} , X_{31} , X_{32} , X_{33} , X_{34} , X_{35} , X_{36} , X_{37} , X_{38} , X_{39} og X_{40} en

substituent som inneholder en fettsyre;

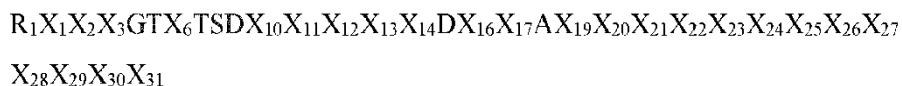
3826662

for bruk ved behandling av diabetes type 2, NASH eller fedme, hvor forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, har et GIP:GLP-1-reseptoragonist-potensforhold, målt etter en 60-minutters inkubasjon med bruk av et kasein cAMP-assay normalisert mot GIP og GLP-1, som er omtrent 2,5:1 til omtrent 10:1 og hvor bruken omfatter:

- a) administrering av en første titreringsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i minst omtrent to uker; og deretter
- b) administrering av en andre titreringsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i minst omtrent to uker; og deretter
- c) administrering av en tredje titreringsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i minst omtrent to uker; og deretter
- d) administrering av en vedlikeholdsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor den første titreringsdosen er omtrent 25% av vedlikeholdsdosen, den andre titreringsdosen er omtrent 50% av vedlikeholdsdosen og den tredje titreringsdosen er omtrent 75% av vedlikeholdsdosen.

3. Forbindelse av SEKV. ID NR.: 3:



hvor:

R_1 er en endring av den N-terminale aminogruppen, hvor endringen er valgt fra gruppen bestående av Ac og fraværende;

X_1 er valgt fra gruppen bestående av Y, H, D-Tyr, F, desH og desY,

X_2 er valgt fra gruppen bestående av Aib, α MeP, A, P og D-Ala;

eller X_1 og X_2 går sammen for å danne desH- ψ [NHCO]-Aib;

X_3 er valgt fra gruppen bestående av E, N, Aad og cTA;

X_6 er valgt fra gruppen bestående av F, α MeF og α MeF(2F);

X_{10} er valgt fra gruppen bestående av A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, α MeF, α MeF(2F), I, α MeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X_{11} er valgt fra gruppen bestående av S, α MeS og D-Ser;

X_{12} er valgt fra gruppen bestående av I, S, D-Ile og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

3826662

X₁₃ er valgt fra gruppen bestående av Nle, Aib, L, αMeL og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₁₄ er valgt fra gruppen bestående av L og K, hvor K er konjugert til en C₁₆-C₂₂-fettsyre, hvor fettsyren eventuelt er konjugert til nevnte K via en linker;

X₁₆ er valgt fra gruppen bestående av K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, αMeK, R og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₁₇ er valgt fra gruppen bestående av K, Q, I og en aminosyre konjugert til en C₁₆-C₂₂-fettsyre, hvor fettsyren eventuelt er konjugert til aminosyren via en linker;

X₁₉ er valgt fra gruppen bestående av Q, A og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₀ er valgt fra gruppen bestående av Aib, Q, H, R, K, αMeK og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₁ er valgt fra gruppen bestående av H, Aad, D, Aib, T, A, E, I og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₂ er valgt fra gruppen bestående av F og αMeF;

X₂₃ er valgt fra gruppen bestående av I, L, A, G, F, H, E, V og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₄ er valgt fra gruppen bestående av S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₅ er valgt fra gruppen bestående av Y og αMeY;

X₂₆ er valgt fra gruppen bestående av L, αMeL og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₇ er valgt fra gruppen bestående av L, I og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₈ er valgt fra gruppen bestående av E, A, S, D-Glu og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₉ er valgt fra gruppen bestående av Aib, G, A og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₃₀ er valgt fra gruppen bestående av C, G, G-R₂ og K(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H;

X₃₁ er fraværende eller er valgt fra gruppen bestående av PX₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (SEKV. ID NR.:4),

PX₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉-R₂ (SEKV. ID NR.:5), PX₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀-R₂ (SEKV. ID NR.:6),

K[(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (SEKV. ID NR.:7), K[(2-[2-(2-amino-etoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H]

3826662

$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}-R_2$ (SEKV. ID NR.:8) og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$ $X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}-R_2$ (SEKV. ID NR.:9);

hvor:

X_{32} er S eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{33} er S eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{34} er valgt fra gruppen bestående av G, C og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{35} er A eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{36} er P eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{37} er P eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{38} er P eller $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{39} er valgt fra gruppen bestående av C, S og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

X_{40} er valgt fra gruppen bestående av C og $K[(2-[2-(2\text{-amino-etoksy})\text{-etoksy}]\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}]$;

q er valgt fra gruppen bestående av 14, 15, 16, 17, 18, 19 og 20; og

R_2 er en endring av den C-terminale gruppen, hvor endringen er NH_2 eller fraværende;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor, hvis X_{30} er G- R_2 , så er X_{31} fraværende;

hvor ikke mer enn én av X_{10} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{16} , X_{17} , X_{19} , X_{20} , X_{21} , X_{23} , X_{24} , X_{26} , X_{27} , X_{28} , X_{29} ,

X_{30} , X_{31} , X_{32} , X_{33} , X_{34} , X_{35} , X_{36} , X_{37} , X_{38} , X_{39} og X_{40} kan være en substituent som inneholder en fettsyre; og

hvor ikke mer enn én av X_{30} , X_{34} , X_{39} og X_{40} kan være C; og

hvor, hvis én av X_{30} , X_{34} , X_{39} og X_{40} er C, så er ingen av X_{10} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{16} , X_{17} , X_{19} , X_{20} , X_{21} , X_{23} , X_{24} , X_{26} , X_{27} , X_{28} , X_{29} , X_{30} , X_{31} , X_{32} , X_{33} , X_{34} , X_{35} , X_{36} , X_{37} , X_{38} , X_{39} og X_{40} en substituent som inneholder en fettsyre;

for bruk ved behandling av diabetes type 2, NASH eller fedme, hvor forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, har et GIP:GLP-1-reseptoragonist-potensforhold, målt etter en 60-minutters inkubasjon med bruk av et kasein cAMP-assay normalisert mot GIP og GLP-1, som er omtrent 2,5:1 til omtrent 10:1 og hvor bruken omfatter:

- a) administrering av en første titreringsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i minst omtrent to uker; og deretter

3826662

- b) administrering av en andre titreringsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i minst omtrent to uker; og deretter
- c) administrering av en tredje titreringsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i minst omtrent to uker; og deretter
- d) administrering av en fjerde titreringsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i minst omtrent to uker; og deretter
- e) administrering av en femte titreringsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i minst omtrent to uker; og deretter
- f) administrering av en vedlikeholdsdose av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor den første titreringsdosen er omtrent 17% av vedlikeholdsdosen, den andre titreringsdosen er omtrent 33% av vedlikeholdsdosen, den tredje titreringsdosen er omtrent 50% av vedlikeholdsdosen, den fjerde titreringsdosen er omtrent 66% av vedlikeholdsdosen og den femte titreringsdosen er omtrent 83% av vedlikeholdsdosen.

4. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor hver av titreringsdosene blir administrert i omtrent fire uker før administreringen av den neste, høyere dosen begynner.