

MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS ASOCIADOS A LA VÍA DEL RECEPTOR DE MELANOCORTINA 4

PRIORIDAD REIVINDICADA

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de Estados Unidos No. 63/082,867, presentada el 24 de septiembre de 2020, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia.

ANTECEDENTES

10 El receptor de melanocortina 4 (MC4R) es un receptor heterotrimérico acoplado a la proteína G que transduce señales con la activación de adenilato ciclasa. El MC4R se expresa principalmente en el tejido neuronal y desempeña un papel en el control del comportamiento alimentario y la homeostasis energética, p. ej., integrando una señal agonista proporcionada por la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH), y una
15 señal antagonista proporcionada por el péptido relacionado con el agutí (AGRP).

 El MC4R forma parte de la vía leptina-melanocortina, también conocida como vía POMC-MC4R, que incluye una serie de proteínas como la leptina, los receptores de leptina, la proopiomelanocortina (POMC) y las prohormonas convertasas, entre las que se encuentran la PCSK1, la α -MSH y otras. En los mamíferos, la vía hipotalámica POMC-
20 MC4R forma parte de la red reguladora del apetito y el peso corporal.

RESUMEN DE LA INVENCION

 La presente divulgación presenta, entre otras cosas, tratamientos para enfermedades, trastornos y condiciones relacionadas con la vía del receptor de
25 melanocortina 4 (MC4R). En un aspecto, la presente divulgación comprende un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto que tiene un gen agonizable de la vía MC4R con un compuesto (p. ej., un agonista de MC4R) o composiciones del mismo. En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), o (XII), (p. ej.,
30 como se describe en el presente documento) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se ha identificado que tiene, una mutación (p. ej., una mutación de sustitución, una mutación de delección o un polimorfismo, p. ej., una mutación de pérdida de función) o una modificación epigenética en un gen agonizable de la vía MC4R, p. ej., como se describe en el presente documento.

- 5 En algunas modalidades, el gen agonizable de la vía MC4R se selecciona de ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL,
- 10 GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A,
- 15 RPGRIP1L, ISL1, TRPC5, PHIP, y MeCP2. En algunas modalidades, el gen agonizable de la vía MC4R se selecciona de ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B,
- 20 ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D,
- 25 SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, y MeCP2. En algunas modalidades, el gen agonizable de la vía MC4R se selecciona de RAI1 y SRC1. En algunas modalidades, el gen agonizable de la vía MC4R es RAI1. En algunas modalidades, el gen agonizable de la vía MC4R es SRC1. En algunas modalidades, el gen agonizable de la vía MC4R es TRPC5. En algunas modalidades, el gen agonizable de la
- 30 vía MC4R es PHIP. En algunas modalidades, el gen agonizable de la vía MC4R es PCSK1 N221D. En algunas modalidades, el gen agonizable de la vía MC4R se selecciona de un gen enumerado en la Tabla 1, p. ej., descrito en el presente documento.

En algunas modalidades, el gen agonizable de la vía MC4R es POMC, PCSK1, LEPR, LEP, MC4R, SDCCAG8, SH2B1, CPE, ALMS1, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS6, BBS7, BBS8, BBS9, BBS10, BBS12, BBS18, BBS20, GNAS, MC3R, NHLH2, SIM1, BDNF, NTRK2, MAGEL2, o una delección 16p11.2.

- 5 En algunas modalidades, el sujeto es portador, o se identifica como portador, de una mutación en un gen agonizable de la vía MC4R. En una modalidad, el sujeto es, o se identifica como portador, de una mutación en el gen agonizable de la vía MC4R.

- 10 En algunas modalidades, un sujeto heterocigoto es portador, o se identifica como portador, de un alelo no funcional, p. ej., mutante, p. ej., mutante nulo, del gen agonizable de la vía MC4R y de un alelo funcional o de tipo salvaje del gen agonizable de la vía MC4R.

- 15 En algunas modalidades, un sujeto heterocigoto es portador, o se identifica como portador, de un primer alelo no funcional, p. ej., mutante, p. ej., mutante nulo, del gen agonizable de la vía MC4R y de un segundo alelo no funcional o mutante, p. ej., mutante nulo, del gen agonizable de la vía MC4R. P. ej., el sujeto es un portador heterocigoto compuesto que tiene dos alelos no funcionales distintos.

En algunas modalidades, el sujeto es, o se identifica como, homocigoto para un alelo no funcional, p. ej., mutante, p. ej., mutante nulo, de un gen agonizable de la vía MC4R.

- 20 En algunas modalidades, el sujeto es portador, o se identifica como portador, de una mutación en un segundo gen agonizable de la vía MC4R. En una modalidad, el sujeto es, o se identifica como, heterocigoto para una mutación en el segundo gen agonizable de la vía MC4R. En algunas modalidades, un sujeto heterocigoto es portador, o se identifica como portador, de un alelo no funcional, p. ej., mutante, p. ej., mutante nulo, del segundo gen agonizable de la vía MC4R y de un alelo funcional o de tipo salvaje del segundo gen agonizable de la vía MC4R. En una modalidad, un sujeto heterocigoto es portador, o se identifica como portador, de un primer alelo no funcional, p. ej., mutante, p. ej., mutante nulo, del segundo gen agonizable de la vía MC4R y de un segundo alelo no funcional o mutante, p. ej., mutante nulo, del segundo gen agonizable de la vía MC4R. P. ej., el sujeto es un portador heterocigoto compuesto que tiene dos alelos no funcionales distintos.
- 25
- 30

En algunas modalidades, el sujeto es, o se identifica como, homocigoto para un alelo no funcional, p. ej., mutante, p. ej., mutante nulo, de un segundo gen agonizable de la vía MC4R.

El agonista de MC4R, p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) o (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede proporcionarse como una composición (p. ej., una composición farmacéutica) con un excipiente

- 5 farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un polietilenglicol (p. ej., un polietilenglicol modificado), un lípido (p. ej., un lípido neutro o un fosfolípido). En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un polietilenglicol modificado. En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un lípido, como
10 un lípido de diacilo neutro o un fosfolípido.

- El agonista de MC4R o su composición pueden suministrarse en una forma de dosificación unitaria. P. ej., la forma de dosificación unitaria puede comprender entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg del agonista de MC4R. En una modalidad, la forma de dosificación unitaria comprende entre 0,1 mg y 100
15 mg, p. ej., entre 0,1 mg y 50 mg, 0,1 mg y 25 mg, 0,1 mg y 10 mg, 1 mg y 100 mg, 1 mg y 50 mg, 1 mg y 25 mg, 1 mg y 10 mg, 5 mg y 100 mg, 5 mg y 50 mg, 5 mg y 25 mg, 5 mg y 15 mg, o 5 mg y 10 mg.

- El agonista de MC4R o su composición pueden administrarse a un sujeto diariamente, semanalmente o mensualmente. En una modalidad, el agonista de MC4R o
20 su composición se administra diariamente, p. ej., una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En una modalidad, el agonista de MC4R o su composición se administra semanalmente, p. ej., una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas. En una modalidad, el agonista de MC4R o la composición del mismo se administra diariamente durante un período de al menos 3 semanas, p. ej., al menos 3, 4, 5,
25 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40 semanas o más, o al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses o más, o al menos 1, 2, 3, 4 años o más.

- En algunas modalidades, el método comprende la administración del agonista de MC4R o de su composición en una forma de dosificación unitaria adecuada para la
30 inyección, p. ej., la inyección subcutánea, al sujeto. En algunas modalidades, la forma de dosificación unitaria se dispone dentro de un dispositivo de administración, p. ej., una jeringa (p. ej., una jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (p. ej., una bomba de infusión

implantable) o un sistema de administración osmótica. En algunas modalidades, el agonista de MC4R se administra por vía subcutánea, p. ej., por inyección subcutánea.

En las modalidades, el sujeto es obeso, p. ej., gravemente obeso. En las modalidades, el sujeto tiene una obesidad severa de inicio temprano. En las modalidades, el sujeto es hiperfágico. En las modalidades, el sujeto experimenta hambre severa. En las modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² (p. ej., ≥25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m² o superior) antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento de la prescripción del agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En algunas modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² (p. ej., ≥36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m² o superior) antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En algunas modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg/m² (p. ej., ≥41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m² o superior) antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En algunas modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 45 kg/m² (p. ej., ≥46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m² o superior) antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

En las modalidades, el sujeto tiene un IMC superior al percentil 85-95 antes de la administración del agonista de MC4R o de su composición, p. ej., en el momento de la prescripción del agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

En las modalidades, el sujeto ha fracasado en una o más terapias anteriores, p. ej., ejercicio, dieta o terapias conductuales, antes de la administración del agonista de MC4R o de su composición, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista, o en el momento de la primera administración.

En las modalidades, el sujeto tiene un peso corporal más bajo después de la administración del agonista de MC4R o de su composición que antes de la administración del agonista.

En algunas modalidades, la administración del agonista de MC4R o su composición produce una reducción de peso en el sujeto, en comparación con el peso del

sujeto antes del tratamiento, de aproximadamente 1 kg a 3 kg después de 1 semana de tratamiento, o de aproximadamente 1 kg a 6 kg después de 2 semanas de tratamiento, o de aproximadamente 2 kg a 12 kg después de 4 semanas de tratamiento, o de aproximadamente 4 kg a 24 kg después de 8 semanas de tratamiento, o de aproximadamente 8 kg a 48 kg después de 16 semanas de tratamiento. En las modalidades, la administración del agonista de MC4R o la composición del mismo produce una reducción del IMC en aproximadamente un 1 %, 2 %, 3 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, o más, p. ej., en al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 semanas o más.

10 En algunas modalidades, la administración del agonista de MC4R o de su composición produce una disminución no detectable/significativa del gasto energético en reposo (GER) en el sujeto, p. ej., durante un período de 24 horas, una semana o 30 días o más, p. ej., en comparación con un GER de control (p. ej., el GER en el sujeto antes del tratamiento o un GER predeterminado, p. ej., en sujetos con un IMC similar antes del tratamiento, p. ej., cuando se expresa como GER por kg de masa corporal magra).

15 En las modalidades, la administración del agonista de MC4R o de su composición produce una reducción de la ingesta de alimentos de al menos 5 kcal/kg/día, p. ej., 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 o más kcal/kg/día. En algunos casos, la reducción de la ingesta de alimentos es relativa a la ingesta de alimentos al inicio del estudio. En algunas modalidades, la ingesta alimentaria inicial es de al menos 100 kcal/kg/día, p. ej., para un sujeto pediátrico de aproximadamente 1 año de edad. En las modalidades, la ingesta de alimentos al inicio del estudio es de al menos 40 kcal/kg/día, p. ej., para un sujeto pediátrico, p. ej., en la adolescencia tardía.

20 En las modalidades, la administración del agonista de MC4R o de su composición produce una reducción de la circunferencia de la cintura del sujeto en comparación con un control (p. ej., la circunferencia de la cintura del sujeto antes del tratamiento), medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

25 En las modalidades, la administración del agonista de MC4R o la composición del mismo produce un aumento no detectable de la presión arterial (p. ej., la presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento. En las modalidades, la administración del agonista de MC4R o su composición produce una reducción de la presión arterial (p. ej., la presión arterial

diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento. En las modalidades, la administración del agonista de MC4R o su composición produce una reducción de la presión arterial sistólica del sujeto de al menos 3 mmHg (p. ej., al menos 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento. En las modalidades, la administración del agonista de MC4R o su composición produce una reducción de la presión arterial diastólica del sujeto de al menos 4 mmHg (p. ej., al menos 4, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En algunas modalidades, la administración del agonista de MC4R o de su composición produce una reducción del hambre en un sujeto. La reducción del hambre puede dar lugar a una reducción de la ingesta de alimentos, a una disminución del gasto energético en reposo (GER), a una reducción del peso, a una reducción del perímetro de la cintura y/o a una reducción de la presión arterial en el sujeto.

En las modalidades, el sujeto es un mamífero, p. ej., un humano.

En algunas modalidades, el método comprende además la adquisición de conocimientos sobre el genotipo del sujeto, p. ej., la adquisición de conocimientos sobre el genotipo de un gen agonizable de la vía MC4R, p. ej., un gen enumerado en la Tabla 1. En las modalidades, el conocimiento se adquiere directamente, p. ej., a partir de una muestra (p. ej., una muestra de sangre, suero, orina o tejido (p. ej., una biopsia)) del sujeto.

En las modalidades, el agonista de MC4R o la composición del mismo se administra en respuesta a la detección de una secuencia predeterminada, p. ej., una mutación, del gen agonizable de la vía MC4R, p. ej., un gen enumerado en la Tabla 1. En modalidades, la secuencia predeterminada, p. ej., la mutación, se detecta en un ácido nucleico mediante un método elegido entre uno o más de: un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos, un ensayo basado en la amplificación, un -ensayo PCRRFLP-, PCR en tiempo real, secuenciación (p. ej., secuenciación de ADN, p. ej., secuenciación de próxima generación o secuenciación por el método Sanger, secuenciación por bisulfito o pirosecuenciación), análisis de cribado, FISH, cariotipado espectral o MFISH, hibridación genómica comparativa, hibridación *in situ*, SSP, HPLC o genotipado por espectrometría

de masas. En algunas modalidades, la secuencia predeterminada, p. ej., la mutación, se detecta en el sujeto. En las modalidades, la secuencia predeterminada, p. ej., la mutación, se detecta en una molécula de ácido nucleico o un polipéptido en una muestra del sujeto. En las modalidades, la muestra

5 comprende células de sangre, suero, orina o tejido (p. ej., una biopsia) del sujeto. En modalidades, el método comprende adquirir conocimiento del genotipo del sujeto, p. ej., adquirir conocimiento del genotipo de, p. ej., de una mutación en un gen listado.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I) o

10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO: 140) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto

15 de Fórmula (II) es Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-ciclo(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO:13) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) o (XII), se formula como una composición farmacéutica.

20 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en el arte al que pertenece esta invención. Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o en las pruebas de la presente

25 invención, a continuación, se describen métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. Además, los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación se desprenden de la descripción y los

30 dibujos, así como de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que la focalización de ciertos defectos en la vía POMC-MC4R, p. ej., como mutaciones en un gen agonizable de la vía MC4R mediante el uso de un agonista de MC4R, puede conducir a una pérdida de peso significativa, a una disminución del hambre y/o a un aumento del gasto energético en sujetos obesos. La divulgación también se basa en parte en el descubrimiento de que los sujetos obesos que tienen un defecto (p. ej., un defecto genético) en un gen agonizable de la vía MC4R son propensos a mostrar una respuesta significativamente mayor (p. ej., en la disminución del peso corporal y/o el hambre y/o el aumento del gasto energético) a un agonista de MC4R que los sujetos obesos que no tienen tal defecto.

Sin estar limitado por la teoría, un agonista de MC4R, como un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), o (XII), (p. ej., como se describe en el presente documento), p. ej., setmelanotida (es decir, Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEC ID NO: 140) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede actuar para reemplazar un paso de señalización MC4R faltante en sujetos que tienen un defecto genético un gen agonizable de la vía MC4R. Como tal, se cree que un agonista de MC4R, como la setmelanotida, puede conducir a una eficacia aún mayor en estas poblaciones de pacientes que en aquellas con obesidad general (p. ej., obesidad de tipo salvaje y/u obesidad en un sujeto que carece de un déficit identificable de la vía de MC4R). En consecuencia, los métodos y composiciones aquí descritos proporcionan un enfoque optimizado para restaurar la función de la vía MC4R en sujetos con trastornos genéticos (p. ej., deficiencias genéticas en uno o más genes de la vía POMC-MC4R) como el síndrome de Smith-Magenis, disminuyendo así la hiperfagia extrema y la obesidad que se observa en estos sujetos. Se proporcionan aquí métodos para tratar a sujetos que tienen un defecto genético en un gen agonizable de la vía MC4R, así como métodos para identificar/seleccionar a sujetos que tienen tales defectos y/o que tienen probabilidades de responder a un agonista de MC4R (p. ej., más probabilidades de responder a un agonista de MC4R que los sujetos obesos de tipo salvaje).

Definiciones

Tal y como se utiliza en el presente documento, “alrededor” y “aproximadamente” significan generalmente un grado de error aceptable para la cantidad medida dada la naturaleza o la precisión de las mediciones. Los grados de error ejemplares están dentro del 20 por ciento (%), típicamente, dentro del 10 %, y más típicamente, dentro del 5 % de un valor o rango de valores dado.

“Adquirir” o “adquiriendo”, tal como se utilizan los términos en el presente documento, se refieren a la obtención de la posesión de una entidad física, o un valor, p. ej., un valor numérico, o el conocimiento de (p. ej., el conocimiento de la secuencia o el estado mutacional de) un genotipo o un ácido nucleico o polipéptido, mediante la “adquisición directa” o la “adquisición indirecta” de la entidad física, el valor o el conocimiento. “Adquirir directamente” significa realizar un proceso físico (p. ej., realizar un método sintético o analítico) para obtener la entidad física, el valor o el conocimiento. “Adquirir indirectamente” se refiere a recibir la entidad física, el valor o el conocimiento de otra parte o fuente (p. ej., un laboratorio de terceros que adquirió directamente la entidad física, el valor o el conocimiento). La adquisición directa de una entidad física incluye la modalidad de un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física, p. ej., un material de partida. Los cambios ejemplares incluyen la fabricación de una entidad física a partir de dos o más materiales de partida, el cizallamiento o la fragmentación de una sustancia, la separación o purificación de una sustancia, la combinación de dos o más entidades separadas en una mezcla, la modalidad de una reacción química que incluya la ruptura o la formación de un enlace covalente o no covalente. La adquisición directa de un valor o conocimiento incluye la modalidad de un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia. Los ejemplos incluyen la modalidad de un proceso analítico que incluye un cambio físico en una sustancia, p. ej., una muestra, un analito o un reactivo (a veces denominado en el presente documento “análisis físico”), la modalidad de un método analítico, p. ej., un método que incluye uno o más de los siguientes: separar o purificar una sustancia, p. ej., un analito, o un fragmento u otro derivado del mismo, de otra sustancia; combinar un analito, o un fragmento u otro derivado del mismo, con otra sustancia, p. ej., un tampón, un disolvente o un reactivo; o cambiando la estructura de un analito, o un fragmento u otro derivado del mismo, p. ej., rompiendo o formando un enlace covalente o no covalente, entre un primer y un segundo átomo del analito; o cambiando la estructura de un reactivo, o un fragmento

u otro derivado del mismo, p. ej., rompiendo o formando un enlace covalente o no covalente, entre un primer y un segundo átomo del reactivo.

Como se utiliza en el presente documento, el término “funcional”, aplicado a un alelo, p. ej., de un gen agonizable de la vía MC4R, se refiere a un alelo que tiene, p. ej., al menos el 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 o el 80 % de la actividad de un alelo de referencia, p. ej., un alelo de tipo salvaje.

Como se utiliza en el presente documento, el término “no funcional”, aplicado a un alelo, p. ej., un gen agonizable de la vía MC4R, se refiere a un alelo que tiene menos del 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 u 80 % de la actividad de un alelo de referencia, p. ej., un alelo de tipo salvaje. En una modalidad, un alelo no funcional es un alelo del gen que no es un alelo funcional, como se define el término alelo funcional en el presente documento. A modo de ejemplo, en una modalidad, si un alelo funcional tiene al menos el 20 % de la actividad de un alelo de referencia, un alelo no funcional es un alelo con menos del 20 % de la actividad.

Como se utiliza en el presente documento, el término “gen agonizable de la vía MC4R” se refiere a un gen asociado con un fenotipo que puede ser modulado, p. ej., mejorado o disminuido, mediante la modulación del MC4R, p. ej., agonizando el MC4R, p. ej., con un agonista del MC4R. En una modalidad, el fenotipo es la hiperfagia, el apetito, el apetito no deseado, la obesidad, el peso, la masa corporal o un síndrome metabólico (p. ej., la diabetes) y el fenotipo es, p. ej., modulado, p. ej., reducido o mejorado.

En una modalidad, el término “gen agonizable de la vía MC4R” no incluye el gen del receptor de melanocortina 4 (MC4R). En una modalidad, el término “gen agonizable de la vía MC4R” no incluye el POMC. En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no incluye ninguno de los siguientes: POMC, Proproteína Convertasa Subtilisina / Kexina Tipo 1 (PCSK1, también llamado PC1/3), tipo MAGE 2 (MAGEL2), receptor de leptina (R-leptina), receptor 2C de la leptina de la 5-hidroxitriptamina (serotonina), acoplado a proteína G (receptor 5- HT2c), hélice nesciente de bucle 2 (NhHL2, también llamado NSCL2), prohormona convertasa, carboxipeptidasa E (CPE), y mente única 1 (Sim1). En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende ningún gen divulgado en los documentos WO2013/102047 o WO 2017/059076, cuyo contenido completo se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

En una modalidad, al menos uno de los alelos de MC4R es funcional, p. ej., tiene al menos el 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 o el 80 % de la actividad de un alelo de referencia, p. ej., un alelo de tipo salvaje, p. ej., según lo medido por un ensayo funcional. En una modalidad, uno de los alelos MC4R es funcional. En una
5 modalidad, ambos alelos MC4R son funcionales. En una modalidad, el sujeto es heterocigoto en el gen MC4R y ambos alelos son funcionales. En una modalidad, el sujeto es homocigoto en el gen MC4R para un alelo funcional.

En una modalidad, ambos alelos MC4R son no funcionales. (Un alelo no funcional es un alelo que no es funcional, tal y como se define aquí como funcional). En
10 una modalidad, el sujeto es heterocigoto en el gen MC4R y ambos alelos no son funcionales. En una modalidad, el sujeto es homocigoto en el gen MC4R para un alelo no funcional.

En una modalidad, al menos un alelo de un gen agonizable de la vía MC4R distinto de MC4R es funcional, p. ej., tiene al menos el 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 u 80 % de
15 la actividad de un alelo de referencia, p. ej., un alelo de tipo salvaje, p. ej., según se mide mediante un ensayo funcional. En una modalidad, un alelo de un gen agonizable de la vía MC4R distinto del MC4R es funcional. En una modalidad, ambos alelos de un gen agonizable de la vía MC4R distinto del MC4R son funcionales. En una modalidad, el sujeto es heterocigoto en un gen agonizable de la vía MC4R distinto del MC4R y ambos
20 alelos son funcionales. En una modalidad, el sujeto es homocigoto en un gen agonizable de la vía MC4R distinto del MC4R para un alelo funcional.

En una modalidad, ambos alelos MC4R son no funcionales. (Un alelo no funcional es un alelo que no es funcional, tal y como se define aquí como funcional). En una modalidad, el sujeto es heterocigoto en el gen MC4R y ambos alelos no son
25 funcionales. En una modalidad, el sujeto es homocigoto en el gen MC4R para un alelo no funcional.

En una modalidad, una modificación epigenética, p. ej., una modificación de las histonas, p. ej., acetilación o metilación de nucleobases, p. ej., metilación de citosina, está presente y se asocia con el fenotipo de gen agonizable de la vía MC4R, p. ej., hiperfagia,
30 apetito, apetito no deseado, obesidad, peso, masa corporal o un síndrome metabólico (p. ej., diabetes).

En una modalidad, la modificación epigenética está asociada a un gen agonizable de la vía MC4R. En una modalidad, la modificación epigenética está asociada al MC4R.

En una modalidad, la modificación epigenética está asociada a un gen agonizable de la vía MC4R, distinto del MC4R. En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende ninguno de los siguientes: POMC, Proproteína Convertasa Subtilisina / Kexina Tipo 1 (PCSK1, también llamada PC1/3), tipo MAGE 2 (MAGEL2), receptor de leptina (R-leptina), receptor 2C de leptina de la hidroxitriptamina 5 (serotonina), acoplado a proteína G (receptor 5-HT2c), hélice nesciente de bucle 2 (NhHL2, también llamada NSCL2), prohormona convertasa, carboxipeptidasa E (CPE), y mente única 1 (Sim1). En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende ningún gen divulgado en los documentos WO2013/102047 o WO 10 2017/059076, cuyo contenido completo se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término “obeso” se refiere a un sujeto que tiene un índice de masa corporal (IMC) dentro de los rangos definidos como “obesos” por el Centro de Control de Enfermedades (Véase, p. ej., URL.cdc.gov/obesity/defining.html y www.cdc.gov/obesity/childhood-/defining.html, 15 consultado por última vez el 26 de agosto de 2012) o tal y como se define en las “Guías clínicas sobre la identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos” de los Institutos Nacionales de Salud. El IMC se obtiene dividiendo el peso de un sujeto, p. ej., en kilogramos (kg) por el cuadrado de la altura del sujeto, p. ej., en metros (m). P. ej., un adulto con un IMC de 30 kg/m² o superior se considera obeso. P. 20 ej., un adulto con un IMC de 25,0 a 29,9 kg/m² se considera que tiene sobrepeso; un adulto con un IMC de 18,5 a 24,9 kg/m² se considera que tiene un rango de peso normal o saludable; y un adulto con un IMC de menos de 18,5 kg/m² se considera que tiene bajo peso. P. ej., un adulto con una estatura de 1,5 metros y 9 pulgadas y un peso corporal de 203 libras o más se considera obeso. En el caso de los niños y adolescentes, se considera 25 obeso a un sujeto con un IMC igual o superior al percentil 85 a 95 para niños y adolescentes de la misma edad y sexo.

Un sujeto “gravemente obeso” o un sujeto con “obesidad grave” se refiere a un sujeto con un IMC de 35 kg/m² o superior, p. ej., 40 kg/m² o superior. P. ej., un sujeto con obesidad severa tiene más del 100 % del peso corporal ideal (normal, saludable).

30 Tal como se utiliza en el presente documento, “inicio temprano”, p. ej., como en la obesidad de inicio temprano, se refiere a un inicio (p. ej., la primera ocurrencia de uno o más síntomas de un trastorno, p. ej., un trastorno descrito en el presente documento, p. ej., la obesidad) que se produce en un sujeto antes de la edad adulta, p. ej., durante la

infancia, p. ej., cuando el sujeto tiene menos de 18 años de edad o menos (p. ej., 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 año de edad o menos, o durante la adolescencia, p. ej., cuando el niño tiene menos de 12 años de edad o cuando el niño tiene menos de 6 años de edad).

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “síndrome metabólico” se refiere a un grupo de síntomas que aparecen juntos y que aumentan el riesgo de padecer enfermedades coronarias, accidentes cerebrovasculares y diabetes de tipo 2. Según la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, el síndrome metabólico (también denominado síndrome X) está
10 presente si un sujeto presenta tres o más de los siguientes signos 1) Presión arterial igual o superior a 130/85 mmHg; 2) Glucemia en ayunas (glucosa) igual o superior a 100 mg/dL; 3) Circunferencia de cintura grande (longitud alrededor de la cintura): - Hombres - 40 pulgadas o más; - Mujeres – 35 pulgadas o más; 4) Colesterol HDL bajo: - Hombres - menos de 40 mg/dL; - Mujeres - menos de 50 mg/dL; 5) Triglicéridos iguales o
15 superiores a 150 mg/dL. El síndrome metabólico se puede diagnosticar analizando la presión arterial del sujeto, el nivel de glucosa en sangre, el nivel de colesterol HDL, el nivel de colesterol LDL, el nivel de colesterol total y el nivel de triglicéridos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “agonista” se refiere a cualquier compuesto químico, ya sea natural o sintético, que, al interactuar con (p. ej.,
20 unirse a) su objetivo, p. ej., el MC4R, eleva la actividad de señalización del MC4R por encima de su nivel basal. Un agonista puede ser un superagonista (es decir, un compuesto que es capaz de producir una respuesta máxima mayor que el agonista endógeno para el receptor diana y, por tanto, tiene una eficacia superior al 100 %), un agonista completo (es decir, un compuesto que provoca una respuesta máxima tras la ocupación y activación
25 del receptor) o un agonista parcial (es decir, un compuesto que puede activar los receptores, pero no puede provocar la respuesta máxima del sistema receptor).

Tal como se utiliza en el presente documento, “tratar” incluye lograr uno o más de los siguientes resultados: reducir el peso corporal (medido, p. ej., por un índice de masa corporal (IMC) y/o el peso corporal), p. ej., en comparación con un control (p. ej., el peso
30 corporal antes del tratamiento o un peso corporal predeterminado); reducir la circunferencia de la cintura, p. ej., en comparación con un control (p. ej., circunferencia de la cintura antes del tratamiento o una circunferencia de la cintura predeterminada); reducción del nivel de hambre, p. ej., en comparación con un control (p. ej., nivel de

hambre antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado); aumento del gasto energético en reposo (GER), p. ej., en comparación con un control (p. ej., GER antes del tratamiento o un GER predeterminado); disminución de la ingesta de alimentos, p. ej., en comparación con un nivel de control (p. ej., antes del tratamiento o una ingesta de

5 alimentos predeterminada); mejora de un síntoma clínico o de los indicadores asociados a un trastorno descrito en el presente documento, como la obesidad, el síndrome de Prader Willi, el síndrome de Smith-Magenis, p. ej., diabetes de tipo II, estado prediabético, nivel de hemoglobina A1C (Hb1Ac) en sangre superior al 6 %, hiperinsulinemia,

hiperlipidemia, insensibilidad a la insulina o intolerancia a la glucosa; retrasar, inhibir o
10 prevenir la progresión de la obesidad y/o las indicaciones relacionadas con la obesidad; o retrasar, inhibir o prevenir parcial o totalmente la ocurrencia o el desarrollo de la obesidad o una indicación relacionada con la obesidad. El retraso, la inhibición o la prevención de la progresión de la obesidad incluye, p. ej., el retraso, la inhibición o la prevención de la progresión de un sujeto con peso normal a la obesidad. En las

15 modalidades, un control es un valor de un parámetro medido antes del tratamiento con un agonista de MC4R descrito en el presente documento o un valor predeterminado. El término “tratar” incluye además la reducción parcial o total del riesgo de enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes de tipo 2 asociados al síndrome metabólico, así como la mejora de un síntoma clínico o de los signos del síndrome
20 metabólico asociados al síndrome metabólico, como uno o más de los cinco indicadores enumerados anteriormente. P. ej., el término “tratar” incluye el retraso, la inhibición o la prevención de la progresión de los parámetros asociados con el síndrome metabólico, incluyendo la resistencia a la insulina, la eliminación de la glucosa y los parámetros de la enfermedad cardiovascular, incluyendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, “inhibición” o “inhibe” puede incluir una reducción de un parámetro determinado, como un parámetro descrito en el presente documento. P. ej., la inhibición de un parámetro, p. ej., la actividad, puede ser de al menos el 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, o más se incluye por este término. Por lo tanto, no es necesario que la inhibición sea del 100 %

30 “Tratamiento profiláctico” se refiere al tratamiento antes de la ocurrencia de la obesidad para prevenir, inhibir o reducir su ocurrencia.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un mamífero, p. ej., un ser humano. El término “sujeto” también puede referirse a un animal

que necesita tratamiento veterinario, p. ej., animales de compañía (p. ej., perros, gatos y similares), animales de granja (p. ej., vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayas y similares).

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “mutación” puede referirse a una secuencia de ácido nucleico alterada de un gen o fragmento del mismo en comparación con una secuencia de tipo salvaje. P. ej., una mutación puede incluir una mutación puntual, una mutación de cambio de marco, una mutación sin sentido, una inversión, una delección, una inserción, un truncamiento o una translocación cromosómica. En algunas modalidades, una mutación puede dar lugar a que el gen o fragmento del mismo codifique una proteína no funcional, una proteína con actividad reducida (o una proteína parcialmente funcional), o una proteína con actividad alterada. P. ej., una mutación de “pérdida de función” se refiere a una mutación que produce que el gen o fragmento del mismo codifique una proteína no funcional, que tiene una actividad sustancialmente reducida en comparación con su homólogo de tipo salvaje (p. ej., una proteína no funcional tiene menos del 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 2 %, 1 % o menos de actividad que su homólogo de tipo salvaje). P. ej., la mutación de “pérdida parcial de función” se refiere a una mutación que produce que el gen o fragmento del mismo codifique una proteína parcialmente funcional, que tiene una actividad reducida en comparación con su homóloga de tipo salvaje (p. ej., una proteína parcialmente funcional tiene menos del 50 % y más del 10 % de la actividad de su homóloga de tipo salvaje).

20 Tal como se utiliza en el presente documento, “heterocigoto” se refiere a la presencia de dos alelos diferentes (con secuencias de ácido nucleico diferentes) para un gen determinado en un sujeto. En algunas modalidades, “mutación heterocigótica” puede referirse a la presencia de una mutación en un alelo para un gen dado y la ausencia de una mutación en el otro alelo del mismo gen en un sujeto (p. ej., un alelo mutante y un alelo de tipo salvaje para un gen dado). En otras modalidades, una “mutación heterocigota” puede ser una mutación “heterocigota compuesta”, que se refiere a la presencia de una mutación (p. ej., una mutación de pérdida de función o una mutación de pérdida parcial de función) en un alelo para un gen dado y otra diferente (p. ej., una mutación de pérdida de función o una mutación de pérdida parcial de función) en el otro alelo para el mismo gen (p. ej., dos alelos diferentes que están mutados, p. ej., no funcionales o parcialmente funcionales). En las modalidades, cuando una mutación heterocigota compuesta incluye

dos alelos no funcionales, el genotipo puede ser un genotipo nulo o funcionalmente deficiente.

Tal como se utiliza en el presente documento, “homocigoto” se refiere a la presencia de dos alelos idénticos para un gen determinado. En algunas modalidades, una “mutación homocigota” se refiere a la presencia de dos alelos mutantes para un gen dado, donde los dos alelos mutantes son idénticos.

Tal como se utiliza aquí, “genotipo nulo” se refiere a la presencia de dos alelos no funcionales de un gen en un sujeto.

Tal como se utiliza en el presente documento, “forma de dosificación unitaria” se refiere a una unidad físicamente discreta, adecuada como dosis unitaria para un sujeto que debe ser tratado. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido.

Tal como se utiliza en el presente documento, “dosis” se refiere a una cantidad de un agente terapéutico. En algunas modalidades, una dosis es la cantidad administrada al sujeto en una única administración, p. ej., en una única inyección, una única infusión o una única administración de una o más dosis unitarias. En algunas modalidades, una dosis es la cantidad administrada al sujeto en múltiples administraciones, p. ej., múltiples inyecciones, múltiples infusiones o múltiples administraciones de una o más dosis unitarias. En otras modalidades, una dosis puede referirse a la cantidad total administrada al sujeto en un determinado periodo de tiempo, p. ej., por día. En tales ejemplos, la dosis se denomina típicamente “dosis diaria” o dosis en términos de cantidad por día.

Tal como se utiliza en el presente documento, “hambre” o “nivel de hambre” se refiere al apetito de un sujeto, al deseo de consumir alimentos o a la necesidad percibida de comer. En las modalidades, el hambre o el nivel de hambre de un sujeto puede cuantificarse utilizando una escala para obtener una puntuación de hambre. En las modalidades, la escala de hambre asigna una puntuación más alta a un sujeto que siente hambre insoportable con más frecuencia (p. ej., a menudo o siempre) y una puntuación más baja a un sujeto que siente hambre insoportable con menos frecuencia (p. ej., a veces o nunca). Véase, p. ej., Sibilia. Psychological Topics 19 (2010), 2, 341-354. P. ej., se puede utilizar una escala Likert para el hambre que asigna puntuaciones de 0 a 10 puntos (0=sin hambre; 10=hambre severa). En otros ejemplos, se puede utilizar una escala de Likert para el hambre que asigna puntuaciones de 1 a 4 puntos, donde a un sujeto que

nunca siente hambre insoportable se le asigna una puntuación de 1, donde a un sujeto que a veces siente hambre insoportable se le asigna una puntuación de 2, donde a un sujeto que a menudo siente hambre insoportable se le asigna una puntuación de 3, y donde a un sujeto que siempre siente hambre insoportable se le
5 asigna una puntuación de 4. Véase *Id.*

Definiciones químicas seleccionadas

Las definiciones de los grupos funcionales específicos y los términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de
10 acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics (Manual de Química y Física)*, 75ª Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en ella. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los grupos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry (Química Orgánica)*,
15 University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry (Química Orgánica Avanzada)*, 5ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations (Transformaciones Orgánicas Integrales)*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis (Algunos Métodos Modernos de Síntesis Orgánica)*, 3ª Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.
20

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que los entendidos comúnmente por un experto en la materia. Las estructuras y fórmulas químicas aquí expuestas están construidas de acuerdo con las reglas estándar de valencia química
25 conocidas en las artes químicas. Asimismo, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas aquí se incorporan por referencia en su totalidad.

La nomenclatura utilizada para definir los péptidos es la que se utiliza habitualmente en la técnica, en donde el grupo amino de la N-terminal aparece a la
30 izquierda y el grupo carboxilo de la C-terminal aparece a la derecha. Cuando el aminoácido tiene formas isoméricas D y L, es la forma L del aminoácido la que se representa, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Cuando se enumera un rango de valores, se pretende abarcar cada valor y subrango dentro del rango. P. ej., “alquilo C₁-C₆” pretende abarcar, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, y alquilo C₅-C₆.

5 Los compuestos útiles para la práctica de los métodos descritos en el presente documento pueden poseer uno o más centros quirales y por lo tanto existen en un número de formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos se incluyen en el ámbito de la presente divulgación. Los compuestos racémicos pueden separarse utilizando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral o
10 resolverse para obtener enantiómeros individuales utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y utilizarse para preparar los compuestos quirales de la divulgación.

Los compuestos útiles para practicar los métodos descritos en el presente documento también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. P. ej., el H
15 puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹H, ²H (D o deuterio), y ³H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹²C, ¹³C, y ¹⁴C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹⁶O y ¹⁸O; y similares.

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en el presente documento, pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o
20 bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos utilizados en la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o
25 en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos utilizados en la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una
30 cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, el bromhídrico, el nítrico, el carbónico, el monohidrógeno carbónico, el fosfórico, el monohidrógeno fosfórico, el

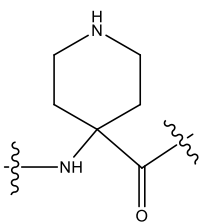
dihidrógeno-fosfórico, el sulfúrico, el monohidrógeno sulfúrico, el hidriódico o fosfórico y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos como el acético, el propiónico, el isobutírico, el maleico, el malónico, el benzoico, el succínico, el subérico, el fumárico, el láctico, el mandélico, el ftálico, el bencenosulfónico, el p-tolilsulfónico, el cítrico, el tartárico, el metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como el arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (Véase, p. ej., Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Science (Diario de Ciencia Farmacéutica)* 66: 1-19 (1977)). Algunos compuestos específicos utilizados en la presente divulgación contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia. Otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la materia son adecuados para su uso en la presente divulgación.

Los compuestos útiles para la práctica de los métodos descritos en el presente documento también pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están comprendidas en el ámbito de la presente divulgación. Los compuestos útiles para practicar los métodos descritos en el presente documento pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y se pretende que estén dentro del alcance de la presente divulgación.

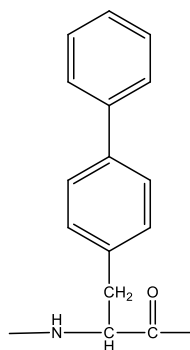
El término “solvato” se refiere a las formas del compuesto que se asocian con un disolvente, normalmente por una reacción de solvólisis. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, metanol, etanol, ácido acético, DMSO, THF, éter dietílico y similares. Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse, p. ej., en forma cristalina, y pueden disolverse. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables y además incluyen solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos.

El término “hidrato” se refiere a un compuesto que está asociado con el agua. Típicamente, el número de moléculas de agua contenidas en un hidrato de un compuesto está en una relación definida con el número de moléculas del compuesto en el hidrato. Por lo tanto, un hidrato de un compuesto puede estar representado, p. ej., por la fórmula general $R \cdot x H_2O$, en donde R es el compuesto y donde x es un número mayor que 0.

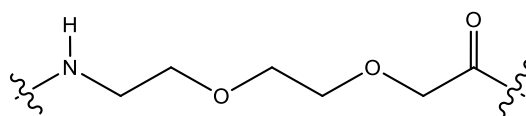
- El término “tautómero”, tal como se utiliza aquí, se refiere a los compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta, y que varían en el desplazamiento de los átomos de hidrógeno y los electrones. Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y de un átomo (normalmente H). P. ej., los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente al tratarlos con un ácido o una base. Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para conseguir la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

Símbolo	Significado
Abu	Ácido α -aminobutírico
Ac	Grupo acílico
Acc	Ácido 1-amino-1-cicloalquilo(C ₃ -C ₉) carboxílico
A3c	Ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico
A4c	Ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico
A5c	Ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico
A6c	Ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico
Aha	Ácido 7-aminoheptanoico
Ahx	Ácido 6-aminohexanoico
Aib	Ácido α -aminoisobutírico
Aic	Ácido 2-aminoindan-2-carboxílico
Ala o A	Alanina
β -Ala	β -alanina
Apc	denota la estructura:
	
Apn	Ácido 5-aminopentanoico (HN-(CH ₂) ₄ -C(O))
Arg o R	Arginina
hArg	Homoarginina
Asn o N	Asparagina

Asp o D	Ácido aspártico
Bal	3-benzotienilalanina
Bip	4-benzoilfenilalanina, representada por la estructura



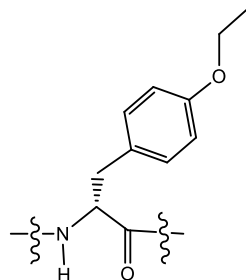
Bpa	4-benzoilfenilalanina
4-Br-Phe	4-bromo-fenilalanina
Cha	β -ciclohexilalanina
hCha	homo-ciclohexilalanina
Chg	Ciclohexilglicina
Cys o C	Cisteína
hCys	Homocisteína
Dab	Ácido 2,4-diaminobutírico
Dap	Ácido 2,3-diaminopropiónico
Dip	β,β -difenilalanina
Doc	Ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico con la estructura de:



2-Fua	β -(2-furil)-alanina
Gaba	Ácido 4-aminobutírico
Gln o Q	Glutamina
Glu o E	Ácido glutámico
Gly o G	Glicina
His o H	Histidina
3-Hyp	trans-3-hidroxi-L-prolina, es decir, ácido (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

4-Hyp	4-hidroxiprolina, es decir ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
Ile o I	Isoleucina
Leu o L	Leucina
hLeu	Homoleucina
Lys o K	Lisina
Met o M	Metionina
β-hMet	β-homometionina
1-Nal	β-(1-naftil)alanina
2-Nal	β-(2-naftil)alanina
Nip	Ácido nipecótico
Nle	Norleucina
Ole	Ácido octahidroindol-2-carboxílico
Orn	Ornitina
2-Pal	β-(2-piridil)alanina
3-Pal	β-(3-piridil)alanina
4-Pal	β-(4-piridil)alanina
Pen	Penicilamina
Pff	(S)-pentafluorofenilalanina
Phe o F	Fenilalanina
hPhe	Homofenilalanina
Pro o P	Prolina
hProP	Homoprolina
Ser o S	Serina
Tle	terc-Leucina
Taz	β-(4-tiazolil)alanina
2-Thi	β-(2-tienil)alanina
3-Thi	β-(3-tienil)alanina
Thr o T	Treonina
Trp o W	Triptofam
Tyr o Y	Tirosina

D-(Et) Tyr tiene una estructura de



Val o V Valina

Algunas otras abreviaturas utilizadas en el presente documento se definen como sigue:

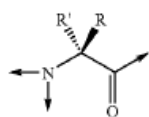
Boc:	terc-butiloxycarbonilo
Bzl:	Bencilo
DCM:	Diclorometano
DIC:	N,N-diisopropilcarbodiimida
DIEA:	Diisopropiletilamina
Dmab:	4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil)-amino} bencilo
DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
DMF:	Dimetilformamida
DNP:	2,4-dinitrofenilo
Fm:	Fluorenilmetilo
Fmoc:	Fluorenilmetiloxycarbonilo
For:	Formilo
HBTU:	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
cHex	Ciclohexilo
HOAT:	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt:	1-hidroxi-benzotriazol
MBNA	4-metilbenzidrilamina
Mmt:	4-metoxitritilo
NMP:	N-metilpirrolidona

O-tBu	oxi-terc-butilo
Pbf:	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo
PyBroP	Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
tBu:	terc-butilo
TIS:	triisopropilsilano
TOS:	Tosilo
Trt	Tritilo
TFA:	Ácido trifluoroacético
TFFH:	Hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformidato
Z:	benciloxycarbonilo

A menos que se indique lo contrario, con la excepción del aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (p. ej., Ala) de los aminoácidos en esta divulgación representan la estructura de -NH-C(R)(R')-CO-, en donde R y R' son cada uno, independientemente,

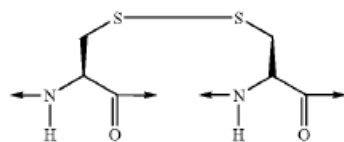
- 5 hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (p. ej., R=CH₃ y R'=H para Ala), o R y R' pueden unirse para formar un sistema de anillos.

Para el aminoácido N-terminal, la abreviatura significa la estructura de:

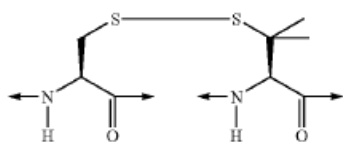


- La designación “NH₂” en, p. ej., Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO:13), indica que la C-terminal del péptido está amidada. Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) (SEC ID NO:107), o alternatively Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH (SEC ID NO:107), que la C-terminal es el ácido libre.

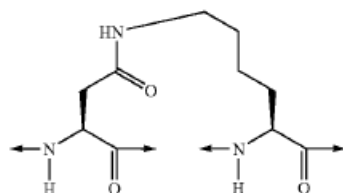
“-c(Cys-Cys)-” o “-ciclo(Cys-Cys)-” denota la estructura:



- 15 “-c(Cys-Pen)-” o “-ciclo(Cys-Pen)-” denota la estructura:

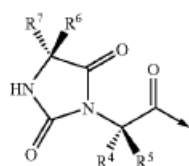


“-c(Asp-Lys)-” o “-ciclo(Asp-Lys)-” denota la estructura:

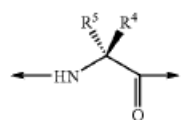
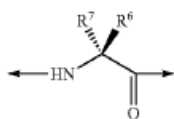


Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de la divulgación:

5 “Hidantoína-(C(O)-(A^a-A^b))” denota la estructura:

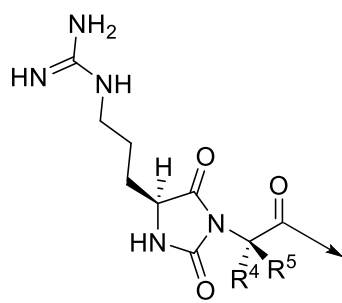


, en donde el aminoácido “A^a” tiene la estructura:



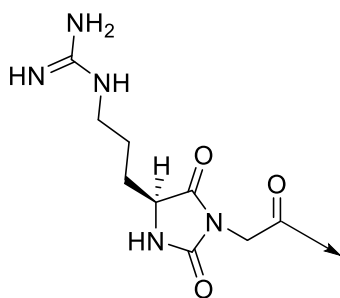
y el aminoácido “A^b” la estructura:

P. ej., “Hidantoína-(C(O)-Arg-A^b))” tendría la siguiente estructura:

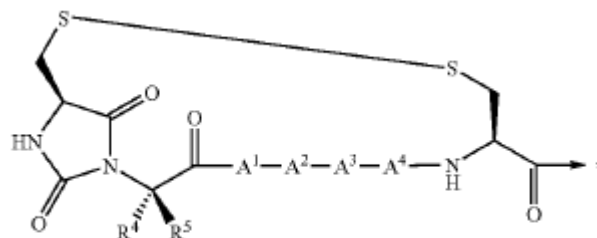


10

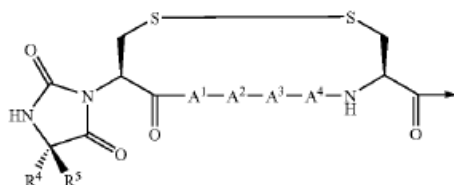
P. ej., “Hidantoína-(C(O)-(Arg-Gly))” tendría la siguiente estructura:



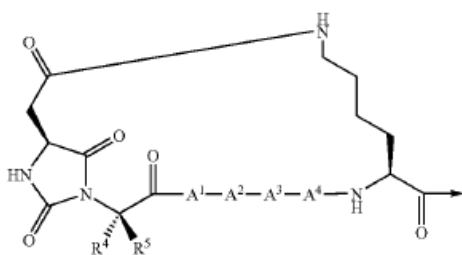
P. ej., un compuesto representando como “c[Hidantoína(C(O)-(Cys-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys]-” tendría la siguiente estructura:



5 mientras que un compuesto representando como “c[Hidantoína(C(O)-(A^b-Cys))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys]-” tendría la estructura:

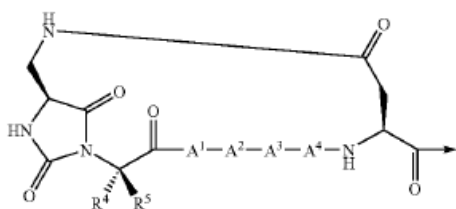


Para mayor orientación, “c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Lys]-” representa al siguiente compuesto:



10

mientras que “c[Hidantoína(C(O)-(Dap-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Asp]-” tiene la siguiente fórmula:



“Acilo” se refiere a $R''C(O)-$, donde R'' es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, alquilarilo o alquilarilo sustituido, y se indica en la fórmula general de una modalidad particular como “Ac”.

“Alquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburos que contiene uno o más átomos de carbono, donde varios átomos de carbono, si están presentes, están unidos por enlaces simples. El grupo hidrocarburo alquilo puede ser de cadena recta o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

“Hidroخالquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo están sustituidos por uno o más radicales hidroxí, como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxietilo y similares.

“Alquilo sustituido” se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo de hidrocarburos se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, amina (p. ej., -NH₂, -NHCH₃), -NO₂, guanidina, urea, amidina, y alquilo C₁₋₂₀, en donde alquilo C₁₋₂₀ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente para cada ocurrencia, del grupo que consiste en halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes modalidades están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. La presencia de -(CH₂)₀₋₂₀-COOH produce la producción de un ácido alquílico. Los ejemplos no limitantes de ácidos alquílicos que contienen, o consisten en -(CH₂)₀₋₂₀-COOH incluyen el ácido acético de 2-norbornano, el ácido terc-butírico, el ácido propiónico de 3-ciclopentilo, y similares.

El término “halo” engloba el flúor, el cloro, el bromo y el yodo.

Las guanidinas son un grupo de compuestos orgánicos que comparten un grupo funcional común con la estructura general $(R^1R^2N)(R^3R^4N)C=N-R^5$. El enlace central de este grupo es una imina, y el grupo está relacionado estructuralmente con las amidinas y las ureas.

“Heteroalquilo” se refiere a un alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo está sustituido por uno o más de los siguientes grupos: amino, amida, -O-, -S- o carbonilo. En diferentes modalidades están presentes 1 o 2 heteroátomos.

- 5 “Heteroalquilo sustituido” se refiere a un heteroalquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo de hidrocarburos se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógeno, (es decir flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, y alquilo C₁₋₂₀, en donde dicho alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados,
- 10 independientemente para cada ocurrencia, del grupo que consiste en halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes modalidades están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

- “Alquenilo” se refiere a un grupo de hidrocarburos formado por dos o más carbonos en el que están presentes uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El grupo
- 15 hidrocarburo alquenilo puede ser de cadena recta o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

- “Alquenilo sustituido” se refiere a un alquenilo en el que uno o más hidrógenos se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógeno (es decir flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, y -alquilo C₁₋₂₀,
- 20 en donde dicho -alquilo C₁₋₂₀ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente para cada ocurrencia, del grupo que consiste en halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes modalidades están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

- “Arilo” se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un
- 25 anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado, que contiene hasta tres sistemas de anillos conjugados o fusionados. El arilo incluye los grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo. Preferiblemente, el arilo es un anillo de 5 o 6 miembros. Los átomos preferidos para un arilo heterocíclico son uno o más azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinoleína, 2-imidazol, 9-antraceno y similares. Los sustituyentes del arilo se seleccionan
- 30 del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₂₀, -alcoxi C₁₋₂₀, halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NO₂, -alquilo C₁₋₂₀ sustituido con halógenos, -

CF₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes modalidades el arilo contiene 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

“Alquilarilo” se refiere a un “alquilo” unido a un “arilo”.

5 El término “fracción de hidrocarburo (C₁₋₁₂)” abarca el alquilo, el alqueno y el alquino, y en el caso del alqueno y el alquino se encuentra C₂-C₁₂.

Para evitar dudas, a menos que se indique lo contrario, el término sustituido significa sustituido por uno o más grupos definidos. En el caso de que los grupos puedan seleccionarse entre varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes. Para evitar dudas, el término independientemente significa que
10 cuando se selecciona más de un sustituyente de entre un número de posibles sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La designación “(aminoácido)_n” significa que un aminoácido se repite *n* veces. P. ej., la designación “(Pro)₂” o “(Arg)₃” significa que los residuos de prolina o arginina se repiten, respectivamente, dos o tres veces.

15

MC4R

La hMC4R es una proteína codificada por una secuencia genómica que tiene el número de acceso al GenBank CH471077.2. Las mutaciones en el receptor MC4R son una causa asociada a la obesidad infantil grave. Se ha
20 observado que la prevalencia de portadores de mutaciones de MC4R en una población obesa de inicio juvenil es de alrededor del 2,5 %, con una prevalencia máxima del 6 % entre los niños gravemente obesos. Los humanos con mutaciones en el gen MC4R muestran un fenotipo más o menos similar al descrito para los ratones con mutaciones en el gen MC4R. Los
25 pacientes con deficiencia de MC4R muestran hiperfagia, hiperinsulinemia, aumento de la masa grasa, acompañado de un aumento de la masa corporal magra, de la densidad mineral ósea y de la tasa de crecimiento lineal, sin cambios en los niveles de cortisol, gonadotropina, tiroides y esteroides sexuales. A diferencia de la delección de MC4R, la hiperfagia y la hiperinsulinemia tienden a remitir con la edad en los sujetos humanos. Al
30 igual que en los ratones transgénicos MC4R, el fenotipo en los portadores heterocigotos es intermedio en comparación con los portadores homocigotos. La hiperfagia exhibida observada tras una comida de prueba es menos grave que la observada en personas con una deficiencia de leptina. La gravedad de la disfunción del MC4R observada en los

ensayos in vitro puede predecir la cantidad de alimentos ingeridos en una comida de prueba por el sujeto portador de esa mutación concreta y se correlaciona con la ocurrencia y la gravedad del fenotipo obeso. Se han asociado al menos 90 mutaciones diferentes del MC4R con la obesidad y es probable que se descubran otras mutaciones en el MC4R que den lugar a un fenotipo de obesidad similar.

Los ejemplos de las mutaciones de MC4R que causan obesidad en humanos se describen, p. ej., en Farooqi *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation (El Diario de Investigación Clínica)*, julio 2000, vol. 106 (2), págs. 271-279 y Vaisse *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation (El Diario de Investigación Clínica)*, julio 2000, vol. 106(2), págs. 253-262, cuyas partes relevantes se incorporan aquí por referencia).

Otras mutaciones que pueden causar obesidad en los seres humanos incluyen R18H, R18L, S36Y, P48S, V50M, F51L, E61K, I69T, D90N, S94R, G98R, I121T, A154D, Y157S, W174C, G181D, F202L, A219 V, I226T, G231S, G238D, N240S, C271R, S295P, P299L, E308K, I317V, L325F, y 750DelGA, como se describe en Xiang *et al.*, “Caracterización farmacológica de 30 polimorfismos del receptor humano de la melanocortina 4 con los agonistas endógenos derivados de la proopiomelanocortina, agonistas sintéticos y el antagonista endógeno de la proteína relacionada con el agutí” *Bioquímica*, 2010 junio 8; 49(22):4583-600, cuyas partes pertinentes se incorporan aquí por referencia.

Otros ejemplos de mutaciones que pueden causar obesidad en los seres humanos son los que figuran en Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), una base de datos de genes y trastornos genéticos humanos, con el número de acceso 155541 (MC4R) (más concretamente, los números de acceso 155541.0001-155541.0023) en la URL <http://omim.org/entry/155541>. Algunos ejemplos representativos son 4-BP DEL, NT631; 4- BP INS, NT732; TYR35TER; ASP37VAL; SER58CYS; ILE102SER; ASN274SER; 1-BP INS, 112A; 4-BP DEL, 211CTCT; ILE125LYS; ALA175THR; ILE316SER; TYR287TER; ASN97ASP; 15-BP DEL (codones delta88-92); y SER127LEU. Las partes relevantes de la base de datos OMIM se incorporan aquí por referencia. Otras mutaciones ejemplares en MC4R se describen en Lee. *Annals Acad. Med.* 38.1(2009):34-44.

En las modalidades de ejemplo, la mutación de MC4R produce la retención de la actividad de señalización de MC4R. Las mutaciones en la secuencia genómica que codifica el MC4R pueden detectarse mediante los métodos que conoce una persona con conocimientos ordinarios en la materia. P. ej., la secuencia genómica puede clonarse

utilizando cebadores de nucleótidos, como, p. ej., los cebadores descritos en Farooqi *et al.*, El Diario de Investigación Clínica, julio 2000, vol. 106 (2), págs. 271-279 y Vaisse *et al.*, El Diario de Investigación Clínica, julio 2000, vol. 106(2), págs. 253-262, y la secuencia clonada puede analizarse utilizando secuenciadores y software disponibles en el mercado.

La actividad del MC4R puede medirse por los métodos conocidos por una persona con conocimientos ordinarios en la materia. P. ej., las células pueden transfectarse transitoriamente con el ADN de MC4R clonado, las células transfectadas se ponen en contacto con un agonista de MC4R (p. ej., α -MSH), y el nivel intracelular de AMPc, el mensajero secundario de MC4R, se mide mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia descrito, p. ej., en Roubert *et al.*, Diario de Endocrinología (2010) 207, págs. 177-183. Una reducción en la señalización del MC4R puede determinarse comparando el nivel intracelular de AMPc producido en respuesta a un agonista dado por un MC4R de tipo salvaje con el producido por un MC4R mutante.

Genes agonizables de la vía del receptor de melanocortina 4 (MC4R)

El sistema de la melanocortina, que incluye las melanocortinas (MC), el agutí, las proteínas relacionadas con el agutí y sus receptores, integra señales hormonales, metabólicas y neuronales para controlar la homeostasis energética y regular el apetito, el gasto energético y el peso corporal. Las MC, que incluyen la hormona estimulante de los melanocitos alfa (α -MSH), la β -MSH, la γ -MSH y la ACTH, son una familia de hormonas peptídicas que derivan de una proteína precursora llamada proopiomelanocortina (POMC). La activación del receptor MC4 (MC4R) en la vía POMC-MC4R aumenta el gasto energético y disminuye la ingesta de alimentos. Véase, p. ej., Fan *et al.*, Nature (Naturaleza) 1997;385:165-68. La vía POMC-MC4R incluye una serie de proteínas, como las melanocortinas (MC), el receptor MC4 (MC4R), la POMC, la Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 1 (PCSK1, también llamada PC1/3), la tipo MAGE 2 (MAGEL2), el receptor de leptina (leptina- R), la leptina el receptor 2C de la 5-hidroxitriptamina (serotonina), acoplado a proteínas G (receptor 5-HT2c), la hélice nesciente de bucle 2 (NhHL2, también llamada NSCL2), la prohormona convertasa, la carboxipeptidasa E (CPE) y la mente única 1 (Sim1), que en conjunto contribuyen a la regulación de la homeostasis energética, p. ej.,

regulando el apetito y el gasto energético. El MC4R y otros componentes de la vía POMC-MC4R tienen un papel importante en la regulación del peso. Se ha informado de que una mutación del gen MC4R produce una obesidad grave y de ocurrencia temprana. Se cree que otros defectos genéticos en la vía POMC-MC4R probablemente también provocan una obesidad grave y de ocurrencia temprana. Estos genes se denominan colectivamente “genes agonizables de la vía MC4R” y a continuación se proporcionan ejemplos. En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende ninguno de los siguientes: POMC, Proproteína Convertasa Subtilisina / Kexina Tipo 1 (PCSK1, también llamado PC1/3), tipo MAGE 2 (MAGEL2), receptor de leptina (R-leptina), receptor 2C de leptina de la 5-hidroxitriptamina (serotonina), acoplado a proteína G (receptor 5-HT_{2c}), hélice nesciente de bucle 2 (NhHL2, también llamado NSCL2), prohormona convertasa, carboxipeptidasa E (CPE), y mente única 1 (Sim1). En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende el MC4R. En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende ningún gen divulgado en el documento WO2013/102047 o WO 2017/059076, cuyo contenido completo se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

GTPasa similar al factor de ribosilación del ADP 6 (ARL6)

La GTPasa similar al factor de ribosilación ADP 6 (ARL6), también conocida como BBS3, es un miembro de la subfamilia tipo ARF (factor de ribosilación tipo ADP) de la familia ARF de proteínas de unión a GTP, que participan en la regulación del tráfico intracelular. ARL6 participa en el tráfico de proteínas de membrana en la base del orgánulo ciliar y media el reclutamiento en la membrana plasmática del complejo BBSome. Junto con BBS1, ARL6 es necesario para el correcto tráfico de PKD1 a los cilios primarios. Junto con el complejo BBSome y LTZL1, ARL6 controla el tráfico ciliar SMO y contribuye a la regulación de la vía Sonic Hedgehog (SHH). Se cree que ARL6 puede regular el ensamblaje y desensamblaje de los cilios y los subsiguientes eventos de señalización ciliar como la cascada de señalización Wnt. La isoforma 2 de ARL6 puede ser necesaria para la correcta función y organización de la retina. También se ha descrito un transcrito específico de la visión, que codifica la isoforma larga BBS3L.

Las mutaciones en el gen ARL6 están asociadas al síndrome de Bardet-Biedl (BBS), un trastorno genéticamente heterogéneo. El BBS es una forma del síndrome de Laurence- Moon-Beidl y se caracteriza por la obesidad, la retinopatía, los problemas de

aprendizaje, la polidactilia, el hipogenitalismo y la retinosis pigmentaria 55. (Véase, p. ej., Young *et al.*, Am. J. Med. Genet. 78(5):461-7 (2002)).

La secuencia del gen ARL6 humano se proporciona en el GenBank Accession No. NG_008119.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido
5 nucleico de ARL6 humano se proporciona en el número de acceso de GenBank NM_001278293.3, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de ARL6 humana se proporciona en Q9H0F7, incorporada aquí por referencia.

Ácido retinoico inducido 1 (RAI1)

10 El ácido retinoico inducido 1 (RAI1) es un factor de transcripción que regula los componentes del reloj circadiano: CLOCK, ARNTL/BMAL1, ARNTL2/BMAL2, PER1/3, CRY1/2, NR1D1/2 y RORA/C. El RAI1 también regula la transcripción a través de la remodelación de la cromatina mediante la interacción con otras proteínas de la cromatina, así como con proteínas de la maquinaria transcripcional básica. Se cree que
15 RAI1 puede ser importante para el desarrollo embrionario y postnatal y puede estar implicado en la diferenciación neuronal.

Las mutaciones en RAI1 (p. ej., que conducen a la haploinsuficiencia) se asocian con el síndrome de Smith-Magenis, un trastorno caracterizado por anomalías cognitivas y conductuales, incluidos comportamientos autolesivos y trastornos del sueño, obesidad y
20 distintas anomalías craneofaciales y esqueléticas, que se ha asociado con deleciones que afectan al cromosoma 17p11.2. (Véase, p. ej., Slager *et al.*, Nat Genet. 33(4):466-468 (2003)).

La secuencia del gen RAI1 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NG_007101.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido
25 nucleico de RAI1 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_030665.4, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de RAI1 humana se proporciona en Q7Z5J4-1, incorporada aquí por referencia.

Coactivador del receptor de esteroides 1 (SRC1)

El coactivador del receptor de esteroides 1 (SRC1), también conocido como
30 coactivador del receptor nuclear 1 (NCOA1), es un coactivador transcripcional de los receptores de hormonas esteroides y nucleares. SRC1 es un miembro de la familia p160/SRC y, al igual que otros miembros de la familia, tiene actividad acetiltransferasa

de histonas y contiene una señal de localización nuclear, así como dominios bHLH y PAS. El SRC1 se une directamente a los receptores nucleares y estimula las actividades transcripcionales de forma dependiente de las hormonas. El SRC1 participa en la coactivación de diferentes receptores nucleares, como los de esteroides, retinoides, hormona tiroidea y prostanoides. El SRC1 también participa en la coactivación mediada por los factores de transcripción STAT3, STAT5A, STAT5B y STAT6. El SRC1 desempeña un papel central en la creación de complejos coactivadores de múltiples subunidades que actúan a través de la remodelación de la cromatina, y posiblemente actúa participando tanto en la remodelación de la cromatina como en el reclutamiento de factores de transcripción generales. Se requiere con NCOA2 para controlar el equilibrio energético entre los tejidos adiposos blanco y marrón y para mediar en la respuesta a las hormonas esteroides. También se han identificado variantes de transcripción empalmadas alternativamente que codifican diferentes isoformas.

Las mutaciones en SRC1 se han relacionado con la obesidad. Sin querer ceñirse a la teoría, se cree que SRC-1 modula la función de las neuronas hipotalámicas de Proopiomelanocortina (Pomc), que regulan la ingesta de alimentos y el peso corporal. Se han encontrado variantes heterocigotas raras de SRC1 en individuos con obesidad severa que deterioran la actividad reportera de Pomc mediada por la leptina en las células. (Véase, p. ej., Yang *et al.*, Nat. Commun. 10(1):1718 (2019)).

La secuencia del gen SRC1 humano se proporciona en el GenBank Acceso No. NG_029014.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de SRC1 humano se proporciona en GenBank Acceso No. NM_003743.5, incorporada aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de SRC1 humana se proporciona en Q15788-1, incorporada aquí por referencia.

Síndrome de Bardet-Biedl 19 (BBS19)

El síndrome de Bardet-Biedl 19 (BBS19), también conocido como proteína de transporte intraflagelar 27 homólogo (IFT27), es un pequeño componente tipo GTPasa del complejo de transporte intraflagelar B, que es esencial para la biogénesis y el mantenimiento de los cilios. El BBS19 promueve la salida del complejo BBSome de los cilios a través de su interacción con ARL6. El BBS19 forma un subcomplejo dentro del complejo IFT B con IFT25 y evita la agregación de ARL6 sin GTP, pero no se cree que esté implicado en la entrada del complejo BBSome en los cilios. (Véase, p. ej., Liew *et*

al., Dev. Cell 31(3):265-278 (2014)). El BBS19 también es necesario para la señalización Hedgehog. Su papel en el transporte intraflagelar se observa principalmente en los tejidos ricos en células ciliadas, como el riñón y los testículos. BBS19 es esencial para la fertilidad masculina, la espermiogénesis y la formación de los flagelos de los espermatozoides, desempeña un papel en el desarrollo temprano del riñón y puede estar implicado en la regulación de la iniciación de las yemas ureterales.

Las mutaciones en el gen BBS19 se han asociado al síndrome de Bardet-Biedl (Véase, p. ej., Aldahmesh *et al.*, Hum. Mol. Genet. 23(12):3307-15 (2014)).

La secuencia del gen BBS19 humano se proporciona en el GenBank Acceso No. NG_034205.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de BBS19 humano se proporciona en el GenBank Acceso No. NM_001177701.3, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de BBS19 humana se proporciona en Q9BW83-1, incorporada aquí por referencia.

15 *Síndrome de Bardet-Biedl 21 (BBS21)*

El gen del síndrome de Bardet-Biedl 21 (BBS21), también conocido como marco de lectura abierta 37 del cromosoma 8 (C8orf37), codifica una proteína de amplia expresión y función desconocida. Se pueden encontrar altos niveles de ARNm de BBS21 en el cerebro, el corazón y la retina. Se ha demostrado que la proteína se colocaliza con la tubulina poliglutamilada en la base del cilio primario en las células epiteliales pigmentarias de la retina humana. Las mutaciones en el gen BBS21 se han asociado con el síndrome de Bardet-Biedl, la distrofia de conos y bastones autosómica recesiva (arCRD) y la retinitis pigmentaria (Véase, p. ej., Heon *et al.*, Hum. Mol. Genet. 25(11):2283-2294 (2016)).

La secuencia del gen BBS21 humano se proporciona en el GenBank Acceso No. NG_032804.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de BBS21 humano se proporciona en el GenBank Acceso No. NM_177965.4, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de BBS21 humana se proporciona en Q96NL8-1, incorporada aquí por referencia.

30 *Proteína centrosomal 290 (CEP290)*

La proteína centrosomal 290 (CEP290), también conocida como BBS14, codifica una proteína con trece dominios putativos de espiral, una región con homología a las

ATPasas de segregación cromosómica SMC, seis motivos KID, tres dominios de homología de tropomiosina y un motivo A de sitio de unión de ATP/GTP. La proteína se localiza en el centrosoma y los cilios y tiene sitios de N-glicosilación, tirosina sulfatación, fosforilación, N-miristoilación y amidación.

- 5 La CEP290 participa en los pasos tempranos y tardíos de la formación de cilios y su asociación con CCP110 es necesaria para la inhibición de la formación de cilios primarios por parte de CCP110. La CEP290 puede desempeñar un papel en la ciliogénesis temprana en la desocurrencia de los satélites centriolares y en la transición de las vesículas ciliares primarias (PCVs) a las vesículas ciliares cubiertas (CCVs). La CEP290
- 10 también es necesario para el reclutamiento centrosomal de RAB8A y para la orientación de las proteínas satélites centriolares a los centrosomas, como es el caso de PCM1. Se requiere para la correcta localización de las proteínas ciliares y de fototransducción en las células fotorreceptoras de la retina y puede desempeñar un papel en los procesos de transporte ciliar. Se requiere para el reclutamiento eficiente de RAB8A en el cilio
- 15 primario. En la zona de transición ciliar, CEP290 forma parte del complejo de tipo tectónico, que es necesario para la ciliogénesis de tejidos específicos y puede regular la composición de la membrana ciliar. La CEP290 está implicada en la regulación de la integridad del complejo BBSome, específicamente para la presencia de BBS2, BBS5, y BBS8/TTC8 en el complejo, y en la orientación ciliar de cargas BBSome seleccionadas.
- 20 La CEP290 puede desempeñar un papel en el control de la entrada del complejo BBSome en los cilios.

Las mutaciones en este gen se han asociado a varias ciliopatías, incluyendo el síndrome de Bardet-Biedl, la degeneración aislada de la retina, la nefronoptosis (NPHP), el síndrome de Joubert, el síndrome de Senior-Loken (SLSN) y el síndrome de Meckel-

25 Gruber letal neonatal (MKS). (Véase, p. ej., Zhang *et al.*, Hu. Mol. Genet. 23(1):40-51 (2014) y Leitch *et al.*, Nat. Genet. 40(4):443-448 (2008)).

La secuencia del gen CEP290 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NG_008417.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico del CEP290 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No.

30 NM_025114.4, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos del CEP290 humano se proporciona en O15078-1, incorporada aquí por referencia.

Transporte intraflagelar 74 (IFT74)

El transporte intraflagelar 74 (IFT74) es un componente central del transporte intraflagelar (IFT), un complejo multiproteico que participa en el transporte de proteínas ciliares a lo largo de los microtúbulos axonemales. Las proteínas IFT se encuentran tanto en la base del cilio como en su interior, donde se reúnen en largos conjuntos entre la base y la punta del cilio. En concreto, el IFT74, junto con el IFT81, forma un módulo de unión a la tubulina que media específicamente en el transporte de tubulina dentro del cilio. El IFT74 se une a la beta-tubulina a través de su región básica y es necesario para la ciliogénesis.

10 Las mutaciones naturales de este gen están asociadas al síndrome de Bardet-Biedl y a la esclerosis lateral amiotrófica - demencia frontotemporal. (Véase, p. ej., Lindstrand *et al.*, Am. J. Hum. Genet. 99(2):318-336 (2016)).

La secuencia del gen IFT74 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NG_053083.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico del IFT74 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_001099222.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos del IFT74 humano se proporciona en Q96LB3-1, incorporada aquí por referencia.

Factor de transcripción tipo 1 con cremallera de leucina (LZTFL1)

20 El factor de transcripción tipo 1 con cremallera de leucina (LZTFL1), también conocido como BBS17, codifica una proteína de expresión ubicua que se localiza en el citoplasma. La proteína interactúa con las proteínas del síndrome de Bardet-Biedl (BBS) y, a través de su interacción con los complejos de proteínas BBS, regula el tráfico de proteínas a la membrana ciliar. LZTFL1 regula la localización ciliar del complejo BBSome y, junto con el complejo BBSome, controla el tráfico ciliar de SMO y contribuye a la regulación de la vía de señalización Sonic Hedgehog (SHH).

Las mutaciones sin sentido en este gen se asocian a una forma del síndrome de Bardet-Biedl. (Véase, p. ej., Deffert *et al.*, Am. J. Med. Genet. A. 143A(2):208-213 (2007)). LZTFL1 también puede funcionar como supresor de tumores; posiblemente al interactuar con la cadherina E y el citoesqueleto de actina y, por tanto, regular la transición de las células epiteliales a las células mesenquimales. El corte y empalme alternativo de LZTFL1 produce múltiples variantes del transcrito.

La secuencia del gen LZTFL1 humano se proporciona en el GenBank Acceso No. NG_033917.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de la LZTFL1 humana se proporciona en el GenBank Acceso No. NM_020347.4, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de LZTFL1 humana se proporciona en Q9NQ48-1, incorporada aquí por referencia.

Subunidad 1 del complejo de la zona de transición MKS (MKS1)

La subunidad 1 del complejo de zona de transición MKS (MKS1), también conocida como BBS13, es un componente del complejo de tipo tectónico, un complejo localizado en la zona de transición de los cilios primarios y que actúa como barrera que impide la difusión de proteínas transmembrana entre los cilios y las membranas plasmáticas. MKS1 se localiza en el cuerpo basal y está implicado en la migración del centrosoma a la superficie celular apical durante la ciliogénesis temprana, es necesario para la formación del cilio primario en las células epiteliales ciliadas, y es necesario para la estructura y función ciliar, incluyendo un papel en la regulación de la longitud y el número adecuado, a través de la modulación de la duplicación del centrosoma. MKS1 también es necesario para la morfología de la ramificación celular.

Las mutaciones en este gen dan lugar al síndrome de Meckel tipo 1 y al síndrome de Bardet-Biedl tipo 13. (Véase, p. ej., Xing *et al.*, PLoS One 9(3):e90599 (2014)). Se han identificado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen.

La secuencia del gen humano MKS1 se proporciona en el GenBank Acceso No. NG_013032.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de MKS1 humano se proporciona en el número de acceso de GenBank NM_017777.4, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de MKS1 humana se proporciona en Q9NXB0-1, incorporada aquí por referencia.

Proteína de motivos tripartitos 32 (TRIM32)

La proteína de motivos tripartitos 32 (TRIM32), también conocida como BBS11, es un miembro de la familia de motivos tripartitos (TRIM). La proteína codificada por el gen TRIM32 contiene tres dominios de unión a zinc, un RING, una B-box tipo 1 y una B-box tipo 2, y una región de espiral. La proteína codificada por TRIM32 se localiza en cuerpos citoplasmáticos y en el núcleo, donde interactúa con el dominio de activación de la proteína Tat del VIH-1. La proteína TRIM32 también tiene actividad de ubiquitina

ligasa E3 y se ha demostrado que ubiquitina DTNBP1 (disbindina) y promueve su degradación. También puede ubiquitinar a BBS2.

Las mutaciones en TRIM32 se han asociado a la distrofia muscular de cinturas, autosómica recesiva 8, y al síndrome de Bardet-Biedl (Véase, p. ej., Chiang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103(16):3287-92 (2006)).

La secuencia del gen TRIM32 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NG_011619.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de TRIM32 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_012210.4, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de TRIM32 humana se proporciona en Q13049-1, incorporada aquí por referencia.

Efector de polaridad celular planar que contiene repeticiones WD (WDPCP)

El efector de polaridad celular planar que contiene repeticiones WD (WDPCP), también conocido como BBS15, es una proteína citoplasmática de repetición WD40. Se propone que WDPCP actúe como una proteína de polaridad celular planar, que desempeña un papel crítico en el movimiento celular colectivo y la ciliogénesis al mediar la localización de septinas. Junto con FUZ, se propone que WDPCP funcione como componente central del complejo CPLANE (ciliogénesis y efectores de polaridad planar) implicado en el reclutamiento de las proteínas IFT-A periféricas a los cuerpos basales.

Las mutaciones en este gen se asocian al síndrome de Bardet-Biedl y también pueden desempeñar un papel en el síndrome de Meckel-Gruber. (Véase, p. ej., Kim *et al.*, Science 329(5997):1337-40 (2010)). El corte y empalme alternativo produce múltiples variantes del transcrito.

La secuencia del gen WDPCP humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NG_028144.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico del WDPCP humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_001042692.3, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de WDPCP humana se proporciona en O95876-1, incorporada aquí por referencia.

Proteína ribosomal S6 quinasa A3 (RPS6KA3)

La proteína ribosomal S6 quinasa A3 (RPS6KA3) es un miembro de la familia RSK (quinasa ribosomal S6) de serina/treonina quinasa que actúa a la cola de la señalización ERK (MAPK1/ERK2 y MAPK3/ERK1) y media en la activación mitogénica

e inducida por el estrés de los factores de transcripción CREB1, ETV1/ER81, y NR4A1/NUR77, regula la traducción a través de la fosforilación de RPS6 y EIF4B, y media en la proliferación, supervivencia y diferenciación celular modulando la señalización mTOR y reprimiendo la función pro-apoptótica de BAD y DAPK1. En los fibroblastos, la RPS6KA3 es necesaria para la fosforilación estimulada por el EGF de CREB1 y de la histona H3 en 'Ser-10', lo que resulta en la subsiguiente activación transcripcional de varios genes tempranos inmediatos. En respuesta a la estimulación mitogénica (EGF y PMA), RPS6KA3 fosforila y activa los factores de transcripción NR4A1/NUR77 y ETV1/ER81 y el cofactor CREBBP. Tras la señal derivada de la insulina, RPS6KA3 actúa indirectamente en la regulación de la transcripción de varios genes fosforilando GSK3B en 'Ser-9' e inhibiendo su actividad. La RPS6KA3 también fosforila a RPS6 en respuesta al suero o al EGF a través de un mecanismo independiente de mTOR y promueve el inicio de la traducción facilitando el ensamblaje del complejo de preiniciación. En respuesta a la insulina, la RPS6KA3 fosforila a EIF4B, aumentando la afinidad de EIF4B por el complejo EIF3 y estimulando la traducción dependiente de cap. La RPS6KA3 participa en la vía de detección de nutrientes de mTOR fosforilando directamente TSC2 en 'Ser-1798', lo que inhibe potentemente la capacidad de TSC2 para suprimir la señalización de mTOR, y media la fosforilación de RPTOR, que regula la actividad de mTORC1 y puede promover la señalización sensible a la rapamicina independientemente de la vía PI3K/AKT. RPS6KA3 interviene en la supervivencia celular fosforilando las proteínas proapoptóticas BAD y DAPK1 y suprimiendo su función proapoptótica. RPS6KA3 promueve la supervivencia de las células estrelladas hepáticas fosforilando CEBPB en respuesta a la hepatotoxina tetracloruro de carbono (CCl4). RPS6KA3 también participa en la regulación del ciclo celular fosforilando el inhibidor CDKN1B, lo que promueve la asociación de CDKN1B con las proteínas 14-3-3 y evita su translocación al núcleo y la inhibición de la progresión G1. En las células dendríticas estimuladas por LPS, RPS6KA3 participa en la macropinocitosis inducida por TLR4, y en las células de mieloma actúa como efector de la señalización de transformación mediada por FGFR3, tras su fosforilación directa en Tyr-529 por FGFR3. RPS6KA3 regula negativamente la fosforilación de MAPK1/3 inducida por EGF a través de la fosforilación de SOS1. RPS6KA3 fosforila SOS1 en 'Ser-1134' y 'Ser-1161' que crean sitios de unión a YWHAB y YWHAЕ y que contribuyen a la regulación negativa

de la fosforilación de MAPK1/3 y fosforila EPHA2 en 'Ser-897', la vía de señalización RPS6KA-EPHA2 controla la migración celular.

Las mutaciones en este gen se han asociado con el síndrome de Coffin-Lowry (CLS), un raro síndrome semidominante ligado al cromosoma X que se caracteriza por un grave retraso psicomotor, dismorfismo facial, anomalías en los dedos y deformaciones esqueléticas progresivas. (Véase, p. ej., Delaunoy *et al.*, Clin. Genet. 70(2): 161-6 (2006)).

La secuencia del gen humano RPS6KA3 se proporciona en el GenBank Acceso No. NG_007488.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de la RPS6KA3 humana se proporciona en el GenBank Acceso No. NM_004586.3, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de RPS6KA3 humana se proporciona en P51812-1, incorporada aquí por referencia.

Receptor 2C de la 5-hidroxitriptamina (HTR2C)

El receptor 2C de la 5-hidroxitriptamina (HTR2C) es un receptor de siete membranas acoplado a la proteína G para la 5-hidroxitriptamina (serotonina). El HTR2C también funciona como receptor de varias drogas y sustancias psicoactivas, como los derivados del alcaloide del cornezuelo, el 1-2,5,-dimetoxi-4-yodofenil-2-aminopropano (DOI) y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD). La unión del ligando provoca un cambio conformacional que desencadena la señalización a través de las proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) y modula la actividad de los efectores descendentes. Los miembros de la familia de la beta-arrestina inhiben la señalización a través de las proteínas G y median en la activación de vías de señalización alternativas. La señalización activa un sistema de segundo mensajero fosfatidilinositol-calcio que modula la actividad del fosfatidilinositol 3-cinasa y de las cascadas de señalización descendentes y promueve la liberación de iones Ca^{2+} de las reservas intracelulares. El HTR2C también regula la actividad neuronal a través de la activación de los canales de calcio del potencial receptor transitorio corto en el cerebro y, por lo tanto, modula la activación de las neuronas proopiomelanocortina y la liberación de CRH que luego regula la liberación de corticosterona. El HTR2C interviene en la regulación del apetito y el comportamiento alimentario, las respuestas a los estímulos ansiógenos y el estrés, y también desempeña un papel en la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa.

El ARNm del HTR2C está sujeto a múltiples eventos de edición del ARN, en los que los residuos de adenosina codificados por el genoma se convierten en inosinas. Se predice que la edición del ARN altera la estructura del segundo bucle intracelular, generando así formas alternativas de la proteína con menor capacidad para interactuar con las proteínas G. Se han detectado anomalías en la edición del ARN del HTR2C en víctimas de suicidio que sufren depresión. Además, la variación natural en el patrocinador y en las regiones 5' no codificantes y codificantes del HTR2C puede mostrar una asociación estadísticamente significativa con las enfermedades mentales y los trastornos del comportamiento. El corte y empalme alternativo produce múltiples variantes de transcripción diferentes. Las mutaciones en HTR2C se han relacionado con la hiperfagia, la hiperactividad y la obesidad. (Véase, p. ej., Xu *et al.*, Neuron (Neurona). 60(4):582-9 (2008)).

La secuencia del gen HTR2C humano se proporciona en el GenBank Acceso No. NG_012082.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de HTR2C humano se proporciona en GenBank Acceso No. NM_001256760.2, incorporada aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de HTR2C humana se proporciona en P28335-1, incorporada aquí por referencia.

Quinasa supresora de Ras 2 (KSR2)

La quinasa supresora de Ras 2 (KSR2) es una proteína de andamiaje intracelular que participa en múltiples vías de señalización. En particular, KSR2 es una estructura de localización regulada que conecta MEK con RAF. Se ha demostrado que KSR2 tiene una actividad de proteína quinasa muy baja y puede fosforilar a MAP2K1 en varios residuos Ser y Thr con una eficiencia muy baja *in vitro*. La KSR2 actúa como activador alostérico dependiente de MAP2K1/MEK1 de BRAF; al unirse a MAP2K1/MEK1, KSR2 dimeriza con BRAF y promueve la fosforilación de MAP2K1/MEK1 mediada por BRAF (Véase, p. ej., Lavoie *et al.*, Nature (Naturaleza) 554:549-553(2018)). La interacción con BRAF potencia la fosforilación de MAP2K1 mediada por KSR2 *in vitro*. La KSR2 bloquea la actividad quinasa de MAP3K8 y la señalización mediada por MAP3K8. KSR2 también actúa como regulador negativo de la activación de las vías ERK, JNK y NF-kappa-B mediada por MAP3K3, inhibiendo la producción de interleucina 8 mediada por MAP3K3.

Las mutaciones en KSR2 están relacionadas con la hiperfagia en la infancia, la baja frecuencia cardíaca, la reducción de la tasa metabólica basal y la resistencia grave a la insulina, lo que sugiere que KSR2 es un importante regulador de la ingesta de energía, el gasto energético y la utilización de sustratos en los seres humanos. (Véase, p. ej.,

5 Pearce *et al.*, Cell. 155(4):765-77 (2013)).

La secuencia del gen humano KSR2 se proporciona en el GenBank Acceso No. NC_000012.12, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de KSR2 humano se proporciona en el GenBank Acceso No. NM_173598.6, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de KSR2

10 humana se proporciona en Q6VAB6-1, incorporada aquí por referencia.

Procinetina 2 (PROK2)

El gen de la procinetina 2 (PROK2) codifica una proteína expresada en el reloj circadiano del núcleo supraquiasmático (SCN) que puede funcionar como componente de salida del reloj circadiano. La forma secretada de la proteína codificada también puede

15 servir como quimioatrayente para las células precursoras neuronales en el bulbo olfativo. Las proteínas de otros vertebrados que son similares al producto del gen PROK2 se aislaron en base a la homología con el veneno de serpiente; las secreciones de la piel de rana y han demostrado tener diversas funciones.

Las mutaciones en PROK2 están asociadas al hipogonadismo hipogonadotrópico

20 4 con o sin anosmia y al síndrome de Kallmann. Se han encontrado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. (Véase, p. ej., Dodé *et al.*, PLoS Genet. 2(10):e175 (2006)).

La secuencia del gen humano PROK2 se proporciona en el GenBank Acceso No. NG_008275.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido

25 nucleico de PROK2 humana se proporciona en el GenBank Acceso No. NM_001126128.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de PROK2 humana se proporciona en Q9HC23-1, incorporada aquí por referencia.

Proteína relacionada con Ras Rab-23 (RAB23)

30 La proteína relacionada con Ras Rab-23 (RAB23) es una pequeña GTPasa de la superfamilia Ras. Las pequeñas GTPasas Rab están implicadas en la regulación de diversas funciones celulares asociadas al tráfico intracelular de membranas, incluyendo la

autofagia y la respuesta inmune a la infección bacteriana. Las rab pasan de una forma inactiva unida a GDP a una forma activa unida a GTP que es capaz de reclutar a las membranas diferentes conjuntos de efectores descendentes directamente responsables de la formación de vesículas, el movimiento, la fijación y la fusión. Junto con SUFU, la proteína codificada por RAB23 impide la importación nuclear de GLI1 y, por tanto, inhibe la actividad del factor de transcripción GLI1. RAB23 también regula GLI1 en los condrocitos en diferenciación, regula el procesamiento proteolítico de GLI3 y modula la actividad del factor de transcripción GLI2 y GLI3. RAB23 también desempeña un papel en el ensamblaje de vacuolas autofágicas, y media en la defensa contra patógenos, como *S.aureus*, promoviendo su captura por los autofagosomas que luego se fusionan con los lisosomas. RAB23 puede desempeñar un papel en el desarrollo del sistema nervioso central al antagonizar la señalización Sonic Hedgehog.

Las mutaciones en RAB23 se han asociado con el cáncer y el síndrome de Carpenter, un trastorno pleiotrópico con herencia autosómica recesiva, cuyas características cardinales incluyen craneosinostosis, polisindactilia, obesidad y defectos cardíacos. (Véase, p. ej., Jenkins *et al.*, Am. J. Hum. Genet. 80(6):1162-70 (2007)). El corte y empalme alternativo produce múltiples variantes del transcrito.

La secuencia del gen humano RAB23 se proporciona en el GenBank Accesoión No. NG_012170.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de RAB23 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_016277.5, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de RAB23 humana se proporciona en Q9ULC3-1, incorporada aquí por referencia.

Proteína accesoria del receptor de melanocortina 2 (MRAP2)

La proteína accesoria del receptor de melanocortina 2 (MRAP2) es una proteína accesoria del receptor acoplada a la proteína G que modula la señalización del receptor de melanocortina y está implicada en la homeostasis energética. Se ha demostrado que la proteína codificada interactúa con todos los receptores de melanocortina conocidos y puede regular tanto el tráfico como la activación del receptor en respuesta a los ligandos. Se cree que MRAP2 desempeña un papel central en el control de la homeostasis energética y la regulación del peso corporal al aumentar la sensibilidad a los ligandos del MC4R y la generación de AMPc mediada por el MC4R. La MRAP2 también puede actuar como reguladora negativa del MC2R (p. ej., compitiendo con el MRAP por la

unión al MC2R y perjudicando la unión de la corticotropina (ACTH) al MC2R). La MRAP2 también puede regular la actividad de otros receptores de melanocortina (MC1R, MC3R y MC5R). La MRAP2 ha sido implicado en el control de la energía en los roedores, especialmente a través del receptor de melanocortina 4.

- 5 Las deficiencias en MRAP2 se han asociado a la obesidad (p. ej., obesidad hiperfágica monogénica, hiperglucemia e hipertensión) tanto en niños como en adultos. (Véase, p. ej., Baron *et al.*, Nat. Med. 25(11):1733-1738 (2019)).

La secuencia del gen MRAP2 humano se proporciona en el GenBank Acceso
No. NG_051944.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido
10 nucleico de MRAP2 humano se proporciona en GenBank Acceso No. NM_138409.4,
incorporada aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de MRAP2
humano se proporciona en Q96G30-1, incorporada aquí por referencia.

Miembro 4 de la familia AF4/FMR2 (AFF4)

El miembro 4 de la familia AF4/FMR2 (AFF4) es un componente del complejo
15 del factor b de elongación positiva de la transcripción (P-TEFb), un componente central
del complejo de superelongación (SEC), que es necesario para aumentar la tasa catalítica
de la transcripción de la ARN polimerasa II suprimiendo la pausa transitoria de la
polimerasa en múltiples sitios a lo largo del ADN. En el complejo SEC, AFF4 actúa
como una estructura central que recluta otros factores, a través de interacciones directas
20 con las proteínas ELL (p. ej., ELL, ELL2 o ELL3) y el complejo P-TEFb. En caso de
infección por el virus VIH- 1, el complejo SEC es reclutado por la proteína viral Tat para
estimular la expresión génica viral.

Se han encontrado aberraciones cromosómicas que afectan a ATF4 en la leucemia
linfoblástica aguda (ALL). Las mutaciones sin sentido en AFF4 se han asociado con el
25 síndrome CHOPS (C de deterioro cognitivo y facies tosca, H de defectos cardíacos, O de
obesidad, P de afectación pulmonar y S de baja estatura y displasia esquelética, en
inglés). (Véase, p. ej., Izumi *et al.*, Nat. Genet. 47(4):338-44 (2015)).

La secuencia del gen AFF4 humano se proporciona en el GenBank Acceso No.
NG_030340.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido
30 nucleico de AFF4 humano se proporciona en GenBank Acceso No. NM_014423.4,
incorporada aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de AFF4
humana se proporciona en Q9UHB7-1, incorporada aquí por referencia.

Adenilato ciclasa 3 (ADCY3)

El adenilato ciclasa 3 (ADCY3) es una enzima asociada a la membrana y cataliza la formación del mensajero secundario adenosina monofosfato cíclico (AMPc). El ADCY3 cataliza la formación de la molécula de señalización AMPc en respuesta a la
5 señalización de la proteína G y participa en las cascadas de señalización desencadenadas por los receptores de olores, a través de su función en la biosíntesis de AMPc. El ADCY3 es necesaria para la percepción de olores, para la motilidad normal de los espermatozoides y para la fertilidad masculina normal. El ADCY3 también desempeña un papel en la regulación de los niveles de insulina y la acumulación de grasa corporal en
10 respuesta a una dieta alta en grasas. El ADCY3 se expresa ampliamente en varios tejidos humanos y puede estar implicada en una serie de procesos metabólicos fisiológicos y fisiopatológicos. Se han identificado dos variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas de ADCY3.

Las mutaciones de pérdida de función en ADCY4 se han asociado a la obesidad
15 severa monogénica. (Véase, p. ej., Saeed *et al.*, Nat. Genet. 50(2):175-179 (2018)).

La secuencia del gen humano ADCY3 se proporciona en el GenBank Accesoión No. NC_000002.12, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de ADCY3 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_001320613.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de
20 aminoácidos de ADCY3 humana se proporciona en O60266-1, incorporada aquí por referencia.

Factor de transcripción bipartito TUB (TUB)

El factor de transcripción bipartito TUB es un miembro de la familia Tubby de factores de transcripción bipartitos, que funciona en la transducción de señales desde
25 receptores heterotriméricos acoplados a proteínas G. Se ha determinado la estructura cristalina de una proteína similar en el ratón, que funciona como un regulador de transcripción unido a la membrana que se transloca al núcleo en respuesta a la hidrólisis de fosfoinosítidos. El TUB se une a membranas que contienen fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato y se ha demostrado que se une al ADN in vitro. El TUB puede contribuir a la
30 regulación de la transcripción en el núcleo y podría estar implicada en la regulación hipotalámica del peso corporal. El TUB contribuye a la estimulación de la fagocitosis de las células apoptóticas del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y de los macrófagos. Se

han identificado dos variantes de transcripción que codifican isoformas distintas para este gen.

Las mutaciones en TUB se han asociado a la obesidad y a la distrofia de la retina (p. ej., caracterizada por la obesidad, la ceguera nocturna, la disminución de la agudeza visual y los rasgos electrofisiológicos de una distrofia del cono de la varilla). (Véase, p. 5 ej., Borman *et al.*, Hum. Mutat. 35(3):289-93 (2014)).

La secuencia del gen TUB humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NG_029912.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de TUB humana se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_003320.4, 10 incorporada aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de TUB humana se proporciona en P50607-1, incorporada aquí por referencia.

Proteína ortopedia homeobox (OTP)

La proteína ortopedia homeobox (OTP) es un miembro de la familia de los homeodominios (HD). Las proteínas de la familia HD son factores de transcripción de hélice-giro-hélice que desempeñan un papel clave en la especificación de los destinos 15 celulares. La OTP puede funcionar durante el desarrollo del cerebro, concretamente en la diferenciación de las células neuroendocrinas del hipotálamo. También se cree que la OTP está implicada en la homeostasis energética y el comportamiento de los mamíferos.

La alteración de la OTP se ha asociado con la obesidad, el marasmo, el Kwashiorkor y la ansiedad (Véase, p. ej., Moir *et al.*, Mol. Metab. 6(11):1419-1428 20 (2017)).

La secuencia del gen OTP humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NC_000005.10, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de OTP humana se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_032109.3, 25 incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de OTP humana se proporciona en Q5XKR4-1, incorporada aquí por referencia.

Receptor 101 acoplado a la proteína G (GPR101)

El receptor 101 acoplado a la proteína G (GPR101) es un receptor huérfano acoplado a proteínas G, cuya función se desconoce en gran medida. La proteína 30 codificada es miembro de una familia de proteínas que contienen siete dominios transmembrana y transducen señales extracelulares a través de proteínas G heterotriméricas.

Entre las enfermedades asociadas a GPR101 se encuentran el adenoma hipofisario 2, la secreción de la hormona del crecimiento y el síndrome de duplicación del cromosoma Xq26.3. Se ha demostrado que los GLP1R neuronales median en los efectos anoréxicos y de peso corporal de la liraglutida, pero no son necesarios para los efectos de reducción de la glucosa. (Véase, p. ej., Sisley *et al.*, J. Clin. Invest. 124(6):2456-63 (2014)).

La secuencia del gen humano GPR101 se proporciona en el GenBank Accesoión No. NG_016367.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de GPR101 humana se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_054021.2, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de GPR101 humana se proporciona en Q96P66-1, incorporada aquí por referencia.

Factor de transcripción 3 T-Box (TBX3)

El factor de transcripción 3 T-Box (TBX3) es un miembro de una familia de genes filogenéticamente conservados que comparten un dominio común de unión al ADN, el T-box. Los genes T-box codifican factores de transcripción implicados en la regulación de los procesos de desarrollo. TBX3 es un represor transcripcional y se cree que desempeña un papel en el eje anterior/posterior del miembro anterior de los tetrápodos. TBX3 actúa como regulador negativo de la función de PML en la senescencia celular. TBX3 también puede desempeñar un papel en la formación del patrón de las extremidades. El empalme alternativo de este gen produce tres variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas.

Las mutaciones que interrumpen el dominio de unión al ADN de TBX3 se han asociado con el síndrome Ulnar-mamario (UMS), un trastorno pleiotrópico que afecta al desarrollo de las extremidades, las glándulas apocrinas, los dientes, el pelo y los genitales. (Véase, p. ej., Bamshad *et al.*, Am. J. Hum. Genet. 64(6):1550-62 (1999)).

La secuencia del gen TBX3 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NG_008315.1, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de ácido nucleico de TBX3 humano se proporciona en el GenBank Accesoión No. NM_016569.4, incorporado aquí por referencia. Una secuencia ejemplar de aminoácidos de TBX3 humana se proporciona en O15119-1, incorporada aquí por referencia.

En las modalidades de cualquier método descrito en el presente documento, el método comprende el tratamiento de un sujeto que tiene una mutación en un gen

- enumerado en la Tabla 1, a continuación. En las modalidades, un método descrito en el presente documento comprende el uso de un agonista de MC4R descrito en el presente documento para tratar a un sujeto que tiene una mutación en un gen agonizable de la vía de MC4R, p. ej., como se indica en la Tabla 1. La Tabla 1 describe genes, alelos, transcritos y proteínas ejemplares, aunque pueden incluirse otros genes, alelos, transcritos y proteínas.

Tabla 1: Ejemplos de genes, alelos y transcripciones agonizables de la vía MC4R

Nombre del gen	Referencia NCBI (transcripciones ejemplares)	Referencia UniProt (aminoácido)
ARL6	NM_001278293.3	Q9H0F7
RAI1	NM_030665.4	Q7Z5J4-1
SRC1	NM_003743.5	Q15788-1
BBS19	NM_001177701.3	Q9BW83-1
BBS21	NM_177965.4	Q96NL8-1
CEP290	NM_025114.4	O15078-1
IFT74	NM_001099222.2	Q96LB3-1
LZTFL1	NM_020347.4	Q9NQ48-1
MKS1	NM_017777.4	Q9NXB0-1
TRIM32	NM_012210.4	Q13049-1
WDPCP	NM_001042692.3	O95876-1
RPS6KA3	NM_004586.3	P51812-1
HTR2C	NM_001256760.2	P28335-1
KSR2	NM_173598.6	Q6VAB6-1
PROK2	NM_001126128.2	Q9HC23-1
RAB23	NM_016277.5	Q9ULC3-1
MRAP2	NM_138409.4	Q96G30-1
AFF4	NM_014423.4	Q9UHB7-1
ADCY3	NM_001320613.2	O60266-1
TUB	NM_003320.4	P50607-1
OTP	NM_032109.3	Q5XKR4-1
GPR101	NM_054021.2	Q96P66-1

TBX3	NM_016569.4	O15119-1
-------------	-------------	----------

Genes adicionales agonizables de la vía MC4R

A continuación, se describen otros genes agonizables de la vía MC4R útiles en los métodos aquí divulgados:

5 El Dominio de Unión de Acyl-CoA 7 (ACBD7), también conocido como BA455B2.2, se ha asociado con la ingesta de alimentos, el gasto energético y el peso corporal en modelos preclínicos. (Véase, p. ej., Lanfray *et al.*, *Elife*. 15;5:e11742 (2016)).

El Neuropéptido Relacionado con Agutí (AGRP), también conocido como ASIP2, se ha asociado con la hiperfagia y la obesidad. (Véase, p. ej., Carroll *et al.*, *Clin. Dermatol.* 22(4):345-9 (2004)).

La Molécula de Adhesión Celular 1 (CADM1), también conocida como TSLC1 o IGSF4, se ha asociado a la obesidad. (Véase, p. ej., Rathjen *et al.*, *Nat. Neurosci.* 20(8):1096-1103 (2017)).

La Molécula de Adhesión Celular 2 (CADM2), también conocida como IGSF4D, se ha asociado con la obesidad. (Véase, p. ej., Li *et al.*, *Hum. Genet.* 132(7):793-801 (2013)).

La Proteína de Transcripción Regulada por Cocaína y Anfetaminas (CARTPT), también conocida como CART, se ha asociado con la obesidad. (Véase, p. ej., Asnicar *et al.*, *Endocrinology*. 42(10):4394-400 (2001)).

20 El Dominio Helicoide-Enrollado que Contiene 28B (CCDC28B) se ha asociado con el síndrome de Bardet-Biedl. (Véase, p. ej., Novas *et al.*, *Sic. Rep.* 14;8(1): 3019 (2018)).

La Colecistoquinina (CCK), también conocida como Preprocolecistoquinina, se ha asociado con la obesidad y el índice de masa corporal. (Véase, p. ej., Namjou *et al.*, *Front. Genet.* 3;4:268 (2013)).

El Receptor Cannabinoide 1 (CNR1), también conocido como CNR, se ha asociado con la obesidad y la masa y distribución de la grasa corporal. (Véase, p. ej., Russo *et al.*, *J. Endocrinol. Metab.* 92(6):2382-6 (2007)).

La Proteína de Unión a CREB (CREBBP), también conocida como RSTS, se ha asociado con el síndrome de Rubinstein-Taybi. (Véase, p. ej., Stevens *et al.*, *Am. J. Med. Genet. A.* 155A(7):1680-4 (2011)).

El Factor Regulador CREB3 (CREBRF), también conocido como C5orf41, se ha asociado con la obesidad y la diabetes. (Véase, p. ej., Hanson *et al.*, Diabetologia. 62(9):1647-1652 (2019)).

5 La Culina 4B (CUL4B), también conocida como KIAA0695, MRXHF2, MRXS15, MRXSC y SFM2, se ha asociado con el retraso mental, ligado al cromosoma X, sindrómico 15 (tipo Cabezas). (Véase, p. ej., Tarpey *et al.*, Am. J. Hum. Genet. 80(2):345-52 (2007)).

10 La ADN Metiltransferasa 3 Alfa (DNMT3A), también conocida como HESJAS y TBRS, codifica una proteína implicada en la metilación de novo. (Véase, p. ej., Xie S. *et al.*, Gene 236(1):87-95 (1999)).

La Cinasa 1B Regulada por Fosforilación de Tirosina de Doble Especificidad (DYRK1B), también conocida como cinasa relacionada con el minicerebro, se ha asociado con la obesidad abdominal-síndrome metabólico 3. (Véase, p. ej., Keramati *et al.*, N. Engl. J. Med. 15;370(20):1909-1919 (2014)).

15 La Ectonucleótido Pirofosfatasa/Fosfodiesterasa 1 (ENPP1), también conocida como NPPS, M6S1 y PDNP1, se ha asociado a la obesidad. (Véase, p. ej., Valli-Jaakola *et al.*, Obesity. 16(9):2113-9 (2008)).

20 La Proteína de Unión a E1A P300 (EP300), también conocida como histona acetiltransferasa P300, se ha asociado al síndrome de Rubinstein-Taybi. (Véase, p. ej., Stevens *et al.*, Am. J. Med. Genet. A. 155A(7):1680-4 (2011)).

El Regulador Traslacional FMRP 1 (FMR1), también conocido como POF1 y POF, se ha asociado con el síndrome del cromosoma X frágil. (Véase, p. ej., Raspa *et al.*, Am. J. Intellect. Devv. Disabil. 115(6):482-95 (2010)).

25 La Dioxigenasa Dependiente de Alfa-Cetoglutarato FTO (FTO), también conocida como dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato, se ha asociado con rasgos relacionados con la obesidad, como el índice de masa corporal, el perímetro de la cadera y el peso. (Véase, p. ej., Scuteri *et al.*, PLoS. Genet. 3(7):e115 (2007)).

30 El Pre péptido de Grelina y Obestatina (GHRL), también conocido como Hormona Reguladora del Preproapetito, se ha asociado con la obesidad. (Véase, p. ej., J. Clin. Endocrinol. Metab. 87(8):4005-8 (2002)).

El Receptor del Polipéptido Inhibidor Gástrico (GIPR), también conocido como GIP-R y PGQTL2, se ha asociado con el índice de masa corporal y las vías de ingesta y

gasto de energía en la obesidad. (Véase, p. ej., Turcot *et al.*, Nat. Genet. 50(1):26-41 (2018)).

El Receptor del Péptido 1 Similar al Glucagón (GLP1R), también conocido como GLP-1, se ha asociado con la ingesta de alimentos y la regulación del peso corporal.

5 (Véase, p. ej., Sisley *et al.*, J. Clin. Invest. 124(6):2456-63 (2014).

La Inositol Polifosfato-5-Fosfatasa E (INPP5E), también conocida como JBTS1, se ha asociado con el síndrome de Joubert y el síndrome de MORM, un trastorno congénito autosómico recesivo caracterizado por retraso mental, obesidad troncal, distrofia de la retina y micropene (Véase, p. ej., Jacoby *et al.*, Nat. Genet. 41(9):1027-31

10 (2009)).

La insulina (INS), también conocida como IDDM2 e IDDM1, se ha asociado con el índice de masa corporal y la obesidad. (Véase, p. ej., Antúñez-Ortiz *et al.*, Biomed. Res. Int. 2017:2432957 (2017)).

El Gen Inducido por la Insulina 2 (INSIG2), también conocido como Proteína Inducida por la Insulina 2, se ha asociado con el control de retroalimentación de la síntesis de lípidos y la obesidad en los niños. (Véase, p. ej., Kaulfers *et al.*, PLoS One 10(1):e0116340 (2015)).

20 El Sustrato del Receptor de Insulina 1 (IRS1), también conocido como HIRS-1, se ha asociado con la obesidad, la diabetes de tipo II y la susceptibilidad a la resistencia a la insulina. (Véase, p. ej., Clausen *et al.*, Lancet. 346(8972):397-402 (1995)).

El Sustrato del Receptor de Insulina 4 (IRS4), también conocido como Pp160, CHNG9, PY160 y Py160, se ha asociado con la obesidad, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina. (Véase, p. ej., Sadagurski *et al.*, Mol. Metab. 23;3(1):55-63 (2013)).

25 La Proteína Potenciadora del Gen de la Insulina (ISL1), también conocida como Islet-1 e Isl-1, es un miembro de la familia de factores de transcripción LIM/homeodominio, y las mutaciones en este gen se han asociado, entre otras cosas, a la diabetes de inicio de la madurez. (Véase, p. ej., Tanizawa Y *et al.*, Diabetes (1994)).

30 La Proteína de Unión a Metil-CpG 2 (MeCP2), también conocida como AUTSX3, MRXS13, MRX16, RTS y RTT, codifica una proteína nuclear relacionada con la ocurrencia del síndrome de Rett, un trastorno neurológico progresivo del desarrollo. Amir, R.E. *et al.*, Nat Genet 23(2):185-8 (1999)

La Neuropilina 1 (NRP1), también conocida como CD304 y BDCA4, codifica una de las dos neuropilinas que participan en las vías de señalización que controlan la

migración celular. La NRP1 está asociada a la arteriopatía cerebral, autosómica dominante, y al neuroma (Véase, p. ej., Soker, S. et al Cell 92(6):735-745).

La Neuropilina 2 (NRP2), también conocida como NPN2, NP2 y PRO2714, puede desempeñar un papel en el desarrollo cardiovascular, la orientación de los axones y la tumorigénesis. (Véase, p. ej., Chen, H. *et al.*, Neuron 19(3):547-549 (1997)).

Se ha descubierto que el gen similar a RPGRIP1L (RPGRIP1L), también conocido como FTM, PPP1R134, CORS3, MKS5, JBTS7 y KIAA1005, interactúa con la neprocistina-4. Los defectos en este gen se han asociado al síndrome de Joubert tipo 7 y al síndrome de Meckel tipo 5 (Nagase, T et al DNA Res 6(1):63-70 (1999)).

La Plexina A1 (PLXNA1), también conocida como NOV y PLXN1, está asociada a la parálisis facial congénita hereditaria y a la nefronoptosis 4. (Véase, p. ej., Maestrini, E. *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 93(2):674-678 (1996)).

La Plexina A2 (PLXNA2), también conocida como OCT, KIAA0463 y FLJ11751, es un miembro de la familia de la plexina-A que se cree que está relacionado con la transducción de señales de la semaforina-3A y la semaforina-3B. (Véase, p. ej., también Coric, V. *et al.*, Depress Anxiety 27(5):417-425 (2010)).

La Plexina A3 (PLXNA3), también conocida como XAP-6, participa en la remodelación del citoesqueleto y la apoptosis. Se ha demostrado que este gen es importante en la trayectoria de los axones en los sistemas nerviosos en desarrollo y está asociado a la progresión de los tumores. (Véase, p. ej., Maestrini, L. *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 93(2):674-678 (1996)).

La Plexina A4 (PLXNA4), también conocida como FAYV2820, KIAA1550 y PRO34003, está asociada a varias vías de transducción de señales, en las que participan especialmente la semaforina-3A y la semaforina-3B. (Véase, p. ej., Imboden, M. J Allergy Clin Immunol 129(5):1218-1228 (2012)).

El Dominio de Tetramerización del Canal de Potasio que Contiene 15 (KCTD15), también conocido como proteína que contiene el dominio BTB/POZ KCTD15, se ha asociado con el índice de masa corporal y la obesidad en los niños. (Véase, p. ej., Zhao *et al.*, Obesity 17(12):2254-7 (2009)).

El Sustrato de Interacción de la Quinasa D 220 (KIDINS220), también conocido como ARMS, KIAA1250 y SINO, se ha asociado a la paraplejia espástica, la discapacidad intelectual, el nistagmo y la obesidad. (Véase, p. ej., Josifova *et al.*, Hum. Mol. Genet. 25(11):2158-2167 (2016)).

El Receptor 1 de la Hormona Concentradora de Melanina (MCHR1), también conocido como GPR24, se ha asociado a la regulación de la ingesta de alimentos y del peso corporal. (Véase, p. ej., Marsh *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 5;99(5):3240-5 (2002)).

- 5 La Metionina Sulfóxido Reductasa A (MSRA), también conocida como PMSR, se ha asociado con varios rasgos relacionados con la obesidad en los niños. (Véase, p. ej., Albuquerque *et al.*, J. Hum. Genet. 59(6):307-13 (2014)).

- La Necdina, miembro de la familia MAGE (NDN), también conocida como PWCR, se ha asociado con el síndrome de Prader-Willi. (Véase, p. ej., Jay *et al.*, Nat. Genet. 17(3):357-61 (1997)).
- 10

El Regulador del Crecimiento Neuronal 1 (NEGR1), también conocido como neurotractina, IGLON4, DMML2433, KILON y Ntra, se ha asociado con el índice de masa corporal. (Véase, p. ej., Zhao *et al.*, Obesity. 17(12):2254-7 (2009)).

- La Neuroligina 2 (NLGN2), también conocida como KIAA1366, se ha asociado con la ansiedad, el autismo, la discapacidad intelectual, la hiperfagia y la obesidad. (Véase, p. ej., Am. J. Med. Genet. A. 173(1):213-216 (2017)).
- 15

El Neuropeptido Y (NPY), también conocido como PYY4, se ha asociado a la obesidad. (Véase, p. ej., van Rossum *et al.*, Int. J. Obes. 30(10):1522-8 (2006)).

- El Miembro del Grupo B de la Subfamilia 0 de Receptores Nucleares 2 (NR0B2), también conocido como SHP1, se ha asociado con la obesidad leve y de inicio temprano. (Véase, p. ej., Nishigori *et al.*, PNAS. 16;98(2):575-80 (2001)).
- 20

- El Receptor Neurotrófico Tirosina Quinasa 2 (NTRK2), también conocido como Trk-B, se ha asociado con la obesidad severa y el retraso en el desarrollo (p. ej., la obesidad por deficiencia de NTRK2). (Véase, p. ej., Yeo *et al.*, Nat. Neurosci. 7(11):1187-9 (2004)).
- 25

El Receptor Opiode Mu 1 (OPRM1), también conocido como MOR1, MOP, LMOR, OPRM y HMOP, se ha asociado con el metabolismo y la vía MC4R (Véase, p. ej., Olszewski *et al.*, Neuroreport 12 (8): 1727- 1730 (2001)).

- La Pericentrina (PCNT), también conocida como Kendrin y PCNT2, se ha asociado con el enanismo primordial osteodisplásico de Majewski tipo II. (Véase, p. ej., Rauch *et al.*, Science. 8;319(5864):816-9 (20008)).
- 30

La Proteína de Interacción del Dominio de Homología de Pleckstrin (PHIP), también conocida como WDR11, Ndrp, DCAF14, BRWD2. (Véase, p. ej., Webster *et al.*, Cold Spring Harb Mol Case Stud 2 (6): a001172 (2016).

La Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 2 (PCSK2), también conocida
5 como NEC2, se ha asociado con la homeostasis de la glucosa, la ingesta de alimentos y, en última instancia, la masa corporal. (Véase, p. ej., Anini *et al.*, Int. J. Obes. 34(11):1599-607 (2010)).

La Proteína PHD Tipo Dedo 6 (PHF6), también conocida como BFLS y BORJ, se ha asociado con el síndrome de Börjeson-Forssman-Lehman, un síndrome caracterizado
10 por un retraso mental de moderado a grave, epilepsia, hipogonadismo, hipometabolismo, obesidad con ginecomastia marcada, hinchazón del tejido subcutáneo de la cara, fisura palpebral estrecha y orejas grandes, pero no deformadas. (Véase, p. ej., Lower *et al.*, Nat. Genet. 32(4):661-5 (2002)).

La Hormona Concentradora de Promelanina (PMCH), también conocida como
15 MCH y PpMCH, se ha asociado con la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal. (Véase, p. ej., Shimada *et al.*, Nature. 396(6712):670-4 (1998)).

El Receptor Gamma Activado por el Proliferador de Peroxisomas (PPARG), también conocido como NR1C3, PPARG1, PPARG2, CMT1 y GLM1, se ha asociado con la obesidad en niños y adolescentes. (Véase, p. ej., Ochoa *et al.*, Int. J. Obes. Relat.
20 Metab. Disord. 28 Suppl 3:S37-41 (2004)).

El Péptido YY (PYY), también conocido como péptido tirosina, se ha asociado con la regulación de la ingesta de alimentos y la obesidad. (Véase, p. ej., Ahituv *et al.*, Hum. Mol. Genet. 15(3):387-91 (2006)).

La Sindecán 3 (SDC3), también conocida como SDCN, se ha asociado con el
25 equilibrio energético, la obesidad, el índice de masa corporal y el colesterol LDL. (Véase, p. ej., Chang *et al.*, Int. J. Endocrinol. 30;2018:9282598 (2018)).

El SEC16 Homólogo B, Factor de Exportación del Retículo Endoplásmico (SEC16B), también conocido como LZTR2, se ha asociado con el índice de masa corporal. (Véase, p. ej., Felix *et al.*, Hum. Mol. Genet. 15;25(2):389-403 (2016)).

El Miembro 14 de la Familia 6 de Vehículos de Solutos (SLC6A14), también
30 conocido como IMCQ11, se ha asociado con el índice de masa corporal y la obesidad. (Véase, p. ej., Suviolahti *et al.*, J. Clin. Invest. 112(11):1762-72 (2003)).

El Polipéptido de Ribonucleoproteína Nuclear Pequeña (SNRPN), también conocido como PWCR, se ha asociado con el síndrome de Prader-Willi. (Véase, p. ej., Kuslich *et al.*, Am. J. Hum. Genet. 64(1):70-6 (1999)).

5 El Receptor Beta de la Hormona Tiroidea (THRB), también conocido como ERBA2 y PPTH, se ha asociado con la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal. (Véase, p. ej., Amorim *et al.*, J. Endocrinol. 203(2):291-9 (2009)).

El Canal Catiónico Receptor de Potencial Transitorio Subfamilia C Miembro 5 (TRPC5), también conocido como PPP1R159, TRP-5, HTRP5. (Véase, p. ej., Sossey-Alaoui, K *et al.*, Genomics 60 (3): 330-3340 (1999)).

10 La Proteína Transmembrana 18 (TMEM18), también conocida como LncND, se ha asociado con el índice de masa corporal y la regulación del peso corporal. (Véase, p. ej., Willer *et al.*, Nat. Genet. 41(1):25-34 (2009)).

La Proteína Transmembrana 67 (TMEM67), también conocida como MKS3, se ha asociado con el síndrome de Bardet-Biedl. (Véase, p. ej., Leitch *et al.*, Nat. Genet. 15 40(4):443-8 (2008)).

El Complejo de Partículas de Proteínas de Tráfico 9 (TRAPPC9), también conocido como NIBP, se ha asociado con el retraso mental, autosómico recesivo 13. (Véase, p. ej., Marangi *et al.*, Eur. J. Hum. Genet. 21(2):229-32 (2013)).

La Proteína Desacoplante 1 (UCP1), también conocida como termogenina, 20 SLC25A7 y UCP, se ha asociado a la obesidad. (Véase, p. ej., Ramos *et al.*, BMC Med. Genet. 7;13:101 (2012)).

La Proteína Desacoplante 3 (UCP3), también conocida como SLC25A9, se ha asociado con la partición del combustible metabólico y la obesidad. (Véase, p. ej., Argyropoulos *et al.*, J. Clin. Invest. 1;102(7):1345-51 (1998)).

25 La Proteína Vacuolar de Selección 13 Homólogo B (VPS13B), también conocido como CHS1 y COH1, se ha asociado con el síndrome de Cohen, un trastorno autosómico recesivo con variabilidad en las manifestaciones clínicas, caracterizado por retraso mental, microcefalia postnatal, dismorfismo facial, retinopatía pigmentaria, miopía y neutropenia intermitente. (Véase, p. ej., Seifert *et al.*, J. Med. Genet. 43(5):e22 (2006)).

30 En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R comprende POMC, PCSK1, LEPR, LEP, SDCCAG8, SH2B1, CPE, ALMS1, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS6, BBS7, BBS8, BBS9, BBS10, BBS12, BBS18, BBS20, GNAS, MC3R, NHLH2, SIM1, BDNF, NTRK2, MAGEL2, o una delección 16p11.2.

Trastornos

La presente divulgación presenta métodos para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición relacionada con un gen agonizable de la vía MC4R. En una modalidad, la enfermedad, trastorno o condición se caracteriza por una mutación (p. ej., una mutación de sustitución, una mutación de delección o un polimorfismo) en el gen agonizable de la vía MC4R. En las modalidades, los métodos comprenden administrar al sujeto un agonista de MC4R o las composiciones descritas en el presente documento, p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) o (XII), (p. ej., como se describe en el presente documento) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el agonista de MC4R es setmelanotida (es decir, Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO: 140)).

En las modalidades, un agonista de MC4R, p. ej., el agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida, se utiliza para tratar un trastorno genético causado por una deficiencia de un gen agonizable de la vía MC4R, en el que el gen agonizable de la vía MC4R se selecciona de ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1 o MeCP2. En las modalidades, un agonista de MC4R como, p. ej., el agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida, se utiliza para tratar un trastorno genético causado por una deficiencia de un gen agonizable de la vía MC4R, en el que el gen agonizable de la vía MC4R se selecciona de ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF,

CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, TRPC5, PHIP, o MeCP2

En las modalidades, el trastorno genético se asocia a la obesidad, p. ej., a la obesidad grave, y/o a la hiperfagia. En las modalidades, el trastorno genético es BBS. En algunas modalidades, el trastorno genético es el síndrome de Alström. En las modalidades, el trastorno genético es el síndrome de Smith-Magenis. En las modalidades, el trastorno genético es obesidad hipotalámica.

Síndrome Bardet-Biedl (BBS)

En las modalidades, un agonista de MC4R descrito en el presente documento se utiliza para tratar el síndrome de Bardet-Biedl (BBS). El BBS es un trastorno genéticamente heterogéneo. El BBS es una forma del síndrome de Laurence-Moon-Beidl y se caracteriza por obesidad, retinopatía, problemas de aprendizaje, polidactilia e hipogenitalismo. Véase, p. ej., Green *et al.*, New Engl. J. Med. 321 (1989): 1002-9. Sin querer ceñirse a la teoría, se cree que el BBS se caracteriza por una o más mutaciones en uno o más de 20 genes (*BBS1-BBS20*). La mayoría de los genes BBS codifican proteínas que se consideran importantes para la función, la formación y la estabilidad de los cilios. Se cree que ocho proteínas BBS (BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS8, BBS9 y BBS18) forman un complejo llamado BBSome que media el tráfico hacia la membrana ciliar. Se cree que BBS6, BBS10 y BBS12 forman un complejo con la familia CCT/TRiC de chaperoninas del grupo II.

Se cree que la(s) mutación(es) en el(los) gen(es) BBS conducen a cilios defectuosos, p. ej., cilios neuronales, o a una regulación ciliar disfuncional. Se cree que la disfunción ciliar provoca un deterioro de la señalización de la leptina y la hiperleptinemia. El papel de los cilios primarios y de las proteínas ciliares en la homeostasis energética y en los trastornos relacionados con la obesidad se describe, p. ej., en Gupta *et al.*, J. Endocrinol. 203(2009):327-36; y Oh *et al.*, Cell Metab. 21.1(2015):21-31. Se ha encontrado que los pacientes con SBC tienen una hiperleptinemia que sugiere una

resistencia a la leptina, con triglicéridos, leptina, PA-Z diastólica y masa grasa intraabdominal significativamente mayores en los pacientes con SBC que en los controles. Véase, p. ej., Feuillan *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 96.3(2011). La obesidad en ratones mutantes BBS, p. ej., se cree que es causada por la resistencia a la leptina y los defectos en el tráfico del receptor de leptina. Véase, p. ej., Berbari *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110.19(2013):7796- 7801. Se ha demostrado que los ratones mutantes BBS2, BB4 y BB6 son hiperleptinémicos y no logran reducir su consumo de alimentos en respuesta a la leptina. Véase, p. ej., Berbari *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110.19(2013):7796-7801.

10

Síndrome de Alström

El síndrome de Alström (ALMS) es una enfermedad autosómica recesiva con síntomas clínicos que incluyen obesidad severa, hiperinsulinemia y alteración del metabolismo de la glucosa que puede conducir al desarrollo de diabetes tipo 2 a una edad temprana en los sujetos afectados. La ALMS está causada por mutaciones en *ALMS1*, un gen que ha sido mapeado en el cromosoma 2p13.

15

Se cree que la progresión desde la obesidad de inicio temprano hacia la alteración de la glucosa en ayunas o de la tolerancia a la glucosa y la diabetes manifiesta se produce sobre todo por un fallo progresivo de la secreción de insulina de las células β sin que empeore la resistencia a la insulina con la edad, incluso en presencia de una reducción de peso (Bettini *et al.*, Pediatr. Diabetes 13:59-67, 2012).

20

Síndrome de Prader Willi (PWS)

El Síndrome de Prader Willi (PWS) es una enfermedad genética rara con una prevalencia que oscila entre uno de cada 8.000 y uno de cada 25.000 pacientes en los EE.UU. Un rasgo distintivo del PWS es la hiperfagia severa, un impulso fisiológico predominante de comer, que conduce a la obesidad severa y otras complicaciones. La obesidad es una de las mayores amenazas para la salud de los pacientes del PWS, y la hiperfagia perjudica la capacidad de los pacientes del PWS para vivir de forma independiente, requiriendo una supervisión costosa y constante para evitar que coman en exceso. Sin supervisión, estos pacientes son propensos a morir prematuramente como resultado de la asfixia, la ruptura del estómago, o de las complicaciones causadas por la obesidad mórbida. Actualmente, no hay tratamientos aprobados para la obesidad y la

30

hiperfagia asociadas al PWS. Los síntomas del PWS incluyen hipotonía infantil con retraso en el desarrollo, rápido aumento de peso y sobrealimentación durante la infancia, así como discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo, baja estatura e hipogonadismo. Los criterios de diagnóstico del PWS se describen, p. ej., in Holm *et al.*, Pediatrics (Pediatria) 91(1993):398-402.

Se cree que la genética subyacente al PWS implica una pérdida de función de varios genes en el cromosoma 15 en humanos, en particular, en 15q11-q13. Véase, p. ej., Schaaf *et al.*, Nat. Genet. 45.11(2013):1405-09. Sin querer estar limitado por la teoría, se cree que los agonistas de MC4R descritos en el presente documento, p. ej., la setmelanotida, pueden restablecer el control del peso y del apetito en los sujetos con PWS al pasar por alto las neuronas POMC defectuosas y activar las vías de MC4 por debajo del bloqueo de la vía. P. ej., los agonistas del receptor de melanocortina descritos en el presente documento, p. ej., la setmelanotida, pueden actuar como terapia de sustitución de MSH.

Síndrome de Smith-Magenis

El síndrome de Smith-Magenis es un trastorno neuroconductual caracterizado por un patrón reconocible de rasgos físicos, conductuales y de desarrollo. Los rasgos comunes de la enfermedad incluyen hipotonía, escasa motricidad gruesa y fina, problemas de alimentación en la infancia, retraso en el habla, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, escoliosis, dedos cortos de las manos y de los pies, problemas de visión, anomalías en el oído medio, trastornos del sueño, problemas de audición, disminución de la sensibilidad al dolor y estreñimiento. Se trata de un trastorno poco frecuente, que se da entre 1 de cada 15.000 y 25.000 individuos. El síndrome de Smith-Magenis está causado por mutaciones en el gen RA11, en particular en la región cromosómica 17p11.2. Aunque la enfermedad del síndrome de Smith-Magenis es genética, a menudo no es familiar, y a menudo no se hereda de ninguno de los padres (Véase, p. ej., Falco *et al.*, Appl Clin Genet (2017) 10:85-94).

Obesidad hipotalámica

La obesidad hipotalámica es una forma de obesidad causada por daño físico o hereditario del hipotálamo, que produce síntomas como hambre incontrolable, aumento de peso rápido y/o excesivo y una tasa metabólica baja. Las causas de esta afección incluyen la presencia de un tumor, hinchazón en el cerebro, traumatismo

craneoencefálico, radioterapia, cirugía cerebral o la presencia de ciertas mutaciones genéticas. P. ej., la obesidad hipotalámica puede ser causada por craneofaringioma, un tumor no canceroso poco común. La extirpación de este tumor puede provocar daños en el hipotálamo y provocar síntomas de obesidad hipotalámica. Las mutaciones genéticas en los genes LEP, LEPR, POMC, MC4R y CART también pueden conducir a esta enfermedad (Véase, p. ej., Kim *et al.*, Ann Pediatr Endocrinol Metab (2013) 18 (4): 161-167). La obesidad hipotalámica también se ha relacionado con niveles disminuidos de α -MSH (Véase, p. ej., Roth *et al.*, Metabol Clin Exper (2010) 59: 186-194).

- 10 Las enfermedades, trastornos o afecciones adicionales, que se pueden tratar mediante la administración de un agonista de MC4R o las composiciones descritas en este documento, p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) o (XII), (p. ej., como se describe en el presente documento) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen al síndrome de microduplicación 5p3, síndrome de Angelman, síndrome de Chudley Lowry, 15 síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Laron, síndrome de Kleeftstra/9q34.3, síndrome de Camera-Marugo-Cohen, síndrome de Clark y Baraitser XLMR, síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial, síndrome de anomalía conotruncal facial, síndrome de delección 22q11.2, obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica (ROHHAD), 20 obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación, desregulación autonómica y tumor de la cresta neural (ROHHAD NET), síndrome de Shashi XLMR, retraso mental, ataques epilépticos, hipogonadismo y genitalismo, microcefalia, síndrome de obesidad (MEHMO), síndrome del prognatismo mandibular con anomalías oculares y cutáneas (MOMES) y el síndrome MOMO. Las enfermedades, trastornos o afecciones 25 adicionales que pueden tratarse mediante la administración de un agonista de MC4R, p. ej., un agonista de MC4R descrito en el presente documento, incluyen los resumidos en Kaur et al (2017) Obesity Reviews 18: 603-634.

Resultados

- 30 En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento producen uno o más resultados, entre los que se incluyen una reducción del peso (p. ej., del peso corporal), una reducción del nivel de hambre, una disminución no detectable del gasto energético (p. ej., del gasto energético en reposo), un aumento del gasto energético (p. ej.,

del gasto energético en reposo), una reducción de la ingesta diaria / semanal / mensual de alimentos, una reducción del perímetro de la cintura, un aumento no detectable de la presión arterial o una reducción de la presión arterial en un sujeto, p. ej., en relación con un control.

- 5 En algunas modalidades, el control es la medición del parámetro en el sujeto antes de la administración de (el tratamiento con) un agonista de MC4R. En las modalidades, el control es un valor predeterminado, p. ej., el valor del parámetro en una población humana obesa media, p. ej., de edad y sexo similares a los del sujeto; o el valor del parámetro medido en el sujeto en un momento anterior (p. ej., en una visita anterior, p. ej., a un médico, centro médico o laboratorio).

- 10 En algunas modalidades, el resultado (p. ej., la reducción, el aumento, la disminución no detectable o el aumento no detectable de un parámetro determinado) se mide en el sujeto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después de iniciar el tratamiento con un agonista de MC4R. En otras modalidades, el resultado (p. ej., la
- 15 reducción, el aumento, la disminución no detectable o el aumento no detectable de un parámetro determinado) se mide en el sujeto durante un periodo de tiempo (p. ej., durante un periodo de 1-2 semanas, 2-4 semanas, 4-6 semanas, 6-8 semanas, 8-12 semanas o 12-16 semanas) durante un curso de tratamiento.

- 20 En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de peso (p. ej., peso corporal) en el sujeto en comparación con un control (p. ej., el peso del sujeto antes del tratamiento o un valor predeterminado, p. ej., el peso promedio de una población humana obesa de la misma edad y género que el sujeto no sometido a la intervención terapéutica, o el peso del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita anterior). En algunas modalidades, la reducción es de aproximadamente
- 25 1 kg a 3 kg después de 1 semana de tratamiento, de aproximadamente 1 kg a 6 kg después de 2 semanas de tratamiento, de aproximadamente 2 kg a 12 kg después de 4 semanas de tratamiento, de aproximadamente 4 kg a 24 kg después de 8 semanas de tratamiento, o de aproximadamente 8 kg a 48 kg después de 16 semanas de tratamiento. En algunas modalidades, la reducción se produce a un ritmo de pérdida de aproximadamente 1-2
- 30 kg/semana, p. ej., aproximadamente 2 kg/semana, p. ej., durante un período de 1-2 semanas de tratamiento o más, 2-4 semanas de tratamiento o más, 4-8 semanas de tratamiento o más, 8-16 semanas de tratamiento, o 16-32 semanas de tratamiento, o más.

La medición del peso, p. ej., del peso corporal, puede realizarse utilizando métodos estándar en la técnica.

En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción del nivel de hambre en el sujeto en comparación con un control (p. ej., el nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado, p. ej., el nivel de hambre medio de una población humana obesa de la misma edad y sexo que el sujeto o el nivel de hambre del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita anterior). En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado la abolición del hambre en el sujeto.

En las modalidades, el hambre se mide mediante una escala, como la escala de hambre de Likert, que va de 0 a 10 y que se describe en el presente documento. En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la puntuación de hambre en el sujeto en comparación con un control (p. ej., el nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado, p. ej., el nivel de hambre medio de una población humana obesa de edad y sexo similares a los del sujeto o el nivel de hambre del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita anterior). En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una puntuación más baja en la escala de hambre de Likert, p. ej., una puntuación más baja de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 puntos, en comparación con el control (p. ej., el nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado, p. ej., el nivel de hambre medio de una población humana obesa de edad y género similares a los del sujeto o el nivel de hambre del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita anterior). En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una puntuación de 0 en la escala de hambre de Likert después del tratamiento.

En las modalidades, la reducción del nivel de hambre se mide/observa después de 1 a 2 semanas de tratamiento o más, 2-4 semanas de tratamiento o más, 4-8 semanas de tratamiento o más, u 8-16 semanas de tratamiento o más.

La GER es una medida de la tasa metabólica basal del sujeto y puede determinarse utilizando métodos como los descritos en Chen *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 100.4 (2015):1639-45. En modalidades, la GER puede determinarse colocando al sujeto en un calorímetro indirecto de habitación completa (también llamado cámara metabólica) en un momento determinado después del tratamiento (p. ej., después de 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2,

3, 4 o más semanas). En las modalidades, la GER se mide en periodos de medición de 30 minutos, y en algunos casos, los valores de GER de varios periodos de 30 minutos se promedian para generar una GER media. En las modalidades, la GER puede determinarse después de un período de ayuno de 10-12 horas, en condiciones de termoneutralidad (p. ej., alrededor de 25 grados C), donde el sujeto está despierto sin estrés psicológico o físico. En algunas modalidades, la GER se mide en unidades de energía por unidad de tiempo (p. ej., kcal/h o kcal/día). En las modalidades, la GER se mide en relación con el kg de masa corporal magra de un sujeto (p. ej., GER/kg de masa magra), p. ej., como se describe en los Ejemplos.

10 En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento no producen ningún cambio o no disminuyen el gasto de energía, p. ej., el gasto de energía en reposo (GER), en el sujeto durante un período horario, diario (p. ej., en 24 horas), semanal (p. ej., en 7 días) o mensual (p. ej., en 30 días) en comparación con un GER de control (p. ej., la GER del sujeto antes del tratamiento o una GER predeterminada, p. ej., la GER media de una población humana obesa de edad y sexo similares y normalizada por el peso como la del sujeto o la GER del sujeto en una medición anterior, p. ej., la visita anterior), p. ej., medida después de 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4, o más semanas de tratamiento.

20 En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento no producen ningún cambio detectable o ninguna disminución detectable en el gasto de energía, p. ej., el gasto de energía en reposo (GER) por kg de masa corporal magra, en el sujeto durante un período de una hora, diario (p. ej., en 24 horas), semanal (p. ej., en 7 días) o mensual (p. ej., en 30 días) en comparación con el GER de control (p. ej., la GER del sujeto antes del tratamiento o una GER predeterminada, p. ej., la GER media de una población humana obesa de edad y sexo similares a los del sujeto o la GER del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita anterior), p. ej., medida después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento.

25 En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento, dan como resultado un aumento del gasto energético, p. ej., el gasto energético en reposo (GER), en el sujeto durante un período de una hora, diario (p. ej., en 24 horas), semanal (p. ej., en 7 días) o mensual (p. ej., en 30 días) en comparación con un GER de control (p. ej., la GER del sujeto antes del tratamiento o una GER predeterminada, p. ej., la GER media de una población humana obesa de edad y sexo similares y normalizada por el peso como la del

sujeto o la GER del sujeto en una medición anterior, p. ej., una visita anterior), p. ej., medida después de 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4, o más semanas de tratamiento.

En las modalidades, el aumento de GER en el sujeto es de al menos 20 kcal/día (p. ej., al menos 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 kcal/día o más), p. ej., medido después de 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4, o más semanas de tratamiento.

En las modalidades, el aumento de la GER en el sujeto es de al menos un 2 % (p. ej., al menos un 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 % o más), p. ej., medido después de 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento, en comparación con la GER del sujeto antes del tratamiento.

En las modalidades, la GER en el sujeto (p. ej., sujeto adulto) después del tratamiento con un agonista de MC4R (p. ej., después de 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4, o más semanas de tratamiento) es de al menos 1800 kcal/día (p. ej., al menos 1800, 1825, 1850, 1875, 1900, 1925, 1950, 1975, 2000, 2025, 2050, 2100, 2150, 2200, 2250, 2300, 2400 kcal/día, o más), p. ej., para un sujeto adulto. En las modalidades, la GER en el sujeto (p. ej., sujeto pediátrico) después del tratamiento con un agonista de MC4R (p. ej., después de 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4, o más semanas de tratamiento) es de al menos 200 kcal/día (p. ej., al menos 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500 kcal/día o más), p. ej., para pacientes pediátricos.

En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la ingesta de alimentos por parte del sujeto en comparación con un control (p. ej., la ingesta de alimentos del sujeto antes del tratamiento o un nivel de ingesta de alimentos predeterminado, p. ej., la ingesta de alimentos de una población humana obesa promedio o la ingesta de alimentos del sujeto en una medición anterior, p. ej., en una visita anterior), p. ej., donde la ingesta de alimentos se mide como ingesta de alimentos diaria o ingesta de alimentos durante un período de 24 horas, o una semana. En algunas modalidades, la reducción es de al menos 100 kilocalorías, p. ej., al menos 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 1000 kilocalorías o más, p. ej., para la ingesta diaria de alimentos o la ingesta de alimentos durante un período de 24 horas, o una semana, o 30 días o durante períodos de tiempo más largos, p. ej., para un sujeto adulto. En las modalidades, la ingesta media de alimentos puede disminuir desde el inicio del estudio en o por encima de aproximadamente 100 kcal/kg/día a aproximadamente 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10

kcal/kg/día o menos después del tratamiento con un agonista de MC4R, p. ej., setmelanotida, p. ej., en un sujeto pediátrico de aproximadamente 1 año de edad. En las modalidades, la ingesta media de alimentos puede disminuir desde inicio del estudio en o por encima de unas 40 kcal/kg/día a unas 35, 30, 20 o 10 kcal/kg/día o menos después del
5 tratamiento con un agonista de MC4R, p. ej., setmelanotida, p. ej., en un sujeto pediátrico en la adolescencia tardía.

La ingesta de alimentos puede determinarse mediante métodos estándar, p. ej., como se describe en Rutishauser. Pub. Health Nutr. 8.7A(2005):1100-07.
En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento dan lugar a una
10 reducción del perímetro de la cintura del sujeto en comparación con un control (p. ej., el perímetro de la cintura del sujeto antes del tratamiento o el perímetro de la cintura del sujeto en una medición anterior, p. ej., una visita anterior), medido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las modalidades, la reducción del perímetro de la cintura es de al menos 2 cm
15 (p. ej., al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 cm o más) en el sujeto (p. ej., un sujeto adulto) en comparación con un control (p. ej., el perímetro de la cintura del sujeto antes del tratamiento o un perímetro de cintura predeterminado, p. ej., el perímetro de la cintura de una población humana obesa media de edad y sexo similares o el perímetro de la cintura del sujeto en una medición anterior, p. ej., una visita anterior), medido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
20 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las modalidades, la circunferencia de la cintura se mide utilizando métodos estándar. En algunas modalidades, la circunferencia de la cintura es la mayor circunferencia alrededor de la sección media del sujeto, p. ej., alrededor del abdomen del sujeto. En otras modalidades, la circunferencia de la cintura se mide alrededor de la
25 cintura natural (p. ej., entre la costilla más baja y la parte superior del hueso de la cadera), el ombligo, o en el punto más estrecho de la sección media.

En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento producen un aumento no detectable de la presión arterial (p. ej., la presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con una presión arterial de control (p. ej., la presión
30 arterial del sujeto antes del tratamiento o una presión arterial predeterminada, p. ej., la presión arterial de una población humana obesa media de edad y género similares o la presión arterial del sujeto en una medición anterior, p. ej., una visita anterior), medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una reducción de la presión arterial (p. ej., la presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto una presión arterial de control (p. ej., la presión arterial del sujeto antes del tratamiento o una presión arterial predeterminada, p. ej., la presión arterial de una población humana obesa promedio de edad y género similares o la presión arterial del sujeto en una medición anterior, p. ej., una visita anterior), según se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las modalidades, la reducción de la presión arterial, p. ej., la presión arterial sistólica, es de al menos 3 mmHg (p. ej., al menos 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las modalidades, la reducción de la presión arterial, p. ej., la presión arterial diastólica, es de al menos 4 mmHg (p. ej., al menos 4, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento no dan lugar a un efecto adverso sobre la frecuencia cardíaca o la presión arterial.

Selección de pacientes

De acuerdo con cualquier método descrito en el presente documento, en ciertas modalidades, el sujeto es obeso, p. ej., antes de la administración de un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración del agonista de MC4R. En las modalidades, el sujeto es un paciente pediátrico o adulto gravemente obeso, p. ej., antes de la administración de un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R o en el momento de la primera administración del agonista de MC4R. En las modalidades, el sujeto es hiperfágico, p. ej., antes de la administración de un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R o en el momento de la primera administración del agonista de MC4R.

En las modalidades, el sujeto (p. ej., un sujeto adulto) tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² o 30 kg/m² (p. ej., $\geq$ 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m² o superior) antes de

la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento de la prescripción del agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En las modalidades, el sujeto (p. ej., el sujeto pediátrico) tiene un índice de masa corporal (IMC) superior al percentil 85-95 antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento de la prescripción del agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

En las modalidades, el sujeto tiene un peso corporal de al menos unos 5 kg, p. ej., al menos unos 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220 kg o más, p. ej., antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En algunas modalidades, el sujeto tiene un peso corporal de al menos 20 kg, al menos 60 kg o al menos 100 kg, p. ej., antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R o en el momento de la primera administración.

En las modalidades, el sujeto ha recibido una intervención en el sistema gastrointestinal. P. ej., el sujeto puede haber recibido una cirugía de la vesícula biliar, una cirugía intestinal, una cirugía gástrica (p. ej., una cirugía bariátrica) u otro procedimiento de supervivencia. En una modalidad, el sujeto ha recibido una cirugía de bypass gástrico. En una modalidad, el sujeto ha recibido una cirugía que resulta en una restricción de la cantidad total de alimentos capaces de ser retenidos o procesados a la vez, p. ej., el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso o el colon.

En las modalidades, el sujeto es un adulto, p. ej., de 18 años o más, p. ej., 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 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, 70, o mayor.

En las modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico, p. ej., menor de 18 años de edad o menor (p. ej., 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 año de edad o menor).

En las modalidades, el sujeto tiene o se ha identificado que tiene un defecto, p. ej., un defecto genético, o una mutación, en un gen agonizable de la vía MC4R. En las modalidades, el sujeto tiene o se identifica que tiene una mutación en un gen seleccionado de entre n los genes ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4,

ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, o MeCP2. En las modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o trastorno asociado con un gen de la Tabla 1. En las modalidades, el sujeto tiene o se ha identificado que tiene una mutación de pérdida de función en uno o más genes de la Tabla 1.

En las modalidades, los métodos del presente documento pueden comprender la identificación o selección de un sujeto que tenga un defecto, p. ej., un defecto genético, o una mutación, en uno o más genes enumerados en la Tabla 1. En las modalidades, los métodos del presente documento pueden comprender la adquisición de conocimiento del genotipo, la secuencia predeterminada o la mutación. En las modalidades, los métodos de la presente pueden comprender la adquisición del conocimiento del genotipo de, p. ej., de una mutación en uno o más de los genes ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, o VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, o MeCP2. En algunas modalidades, el agonista de MC4R se administra en respuesta a la adquisición de conocimiento, p. ej., la detección o identificación, de una secuencia predeterminada, p. ej., una mutación, en un gen descrito en el presente documento, uno o más de los genes ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK,

CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, o VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, o MeCP2.

En algunas modalidades, la identificación o selección de un sujeto como poseedor de un determinado genotipo o secuencia predeterminada, p. ej., una mutación, en un gen, puede comprender la adquisición del conocimiento del determinado genotipo o secuencia predeterminada, p. ej., una mutación. El conocimiento del tipo puede adquirirse de varias maneras, como se describe en detalle en la sección de Definiciones. En algunas modalidades, se adquiere una secuencia, p. ej., obteniendo la posesión de una secuencia de nucleótidos, “adquiriendo directamente” o “adquiriendo indirectamente” la secuencia. “Adquirir directamente una secuencia” significa realizar un proceso (p. ej., realizar un método sintético o analítico) para obtener la secuencia, como realizar un método de secuenciación (p. ej., un método de secuenciación de próxima generación (NGS)). “Adquirir indirectamente una secuencia” se refiere a recibir información o conocimiento de la secuencia, o a recibirla de otra parte o fuente (p. ej., un laboratorio tercero que adquirió directamente la secuencia). La secuencia adquirida no tiene por qué ser una secuencia completa, p. ej., la secuenciación de al menos un nucleótido, o la obtención de información o conocimiento, que identifique un genotipo o una secuencia predeterminada, p. ej., una mutación, divulgada en el presente documento como presente en un sujeto constituye la adquisición de una secuencia.

En algunas modalidades, la secuencia puede adquirirse directamente. La adquisición directa de una secuencia incluye la modalidad de un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física, p. ej., un material de partida, como una muestra de tejido, p. ej., una muestra de sangre o una biopsia de tejido, o el análisis de una muestra aislada de ácido nucleico (p. ej., ADN o ARN). Los cambios ejemplares incluyen la fabricación de una entidad física a partir de dos o más materiales de partida, el cizallamiento o la fragmentación de una sustancia, como un fragmento de ADN genómico; la separación o purificación de una sustancia (p. ej., el aislamiento de una muestra de ácido nucleico de un tejido); la combinación de dos o más entidades separadas

en una mezcla, la modalidad de una reacción química que incluye la ruptura o la formación de un enlace covalente o no covalente. La adquisición directa de un valor incluye la modalidad de un proceso que incluye un cambio físico en una muestra o en otra sustancia como se ha descrito anteriormente.

5 En algunas modalidades, la adquisición del conocimiento de un determinado genotipo o secuencia predeterminada, p. ej., una mutación, puede comprender la adquisición de una muestra, p. ej., a partir de la cual se determina el genotipo o la secuencia predeterminada, p. ej., la mutación. “Adquirir una muestra”, tal como se utiliza el término en el presente documento, se refiere a la obtención de una muestra, p. ej., una
10 muestra de tejido o de ácido nucleico, mediante la “adquisición directa” o la “adquisición indirecta” de la muestra. “Adquirir directamente una muestra” significa realizar un proceso (p. ej., realizar un método físico como una cirugía o una extracción) para obtener la muestra. “Adquirir indirectamente una muestra” se refiere a recibir la muestra de otra parte o fuente (p. ej., un laboratorio de terceros que adquirió directamente la muestra). La
15 adquisición directa de una muestra incluye la modalidad de un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física, p. ej., un material de partida, como un tejido, p. ej., un tejido de un paciente humano o un tejido que ha sido previamente aislado de un paciente. Los cambios ejemplares incluyen la fabricación de una entidad física a partir de un material de partida, la disección o el raspado de un tejido; la separación o purificación
20 de una sustancia (p. ej., una muestra de tejido o una muestra de ácido nucleico); la combinación de dos o más entidades separadas en una mezcla; la modalidad de una reacción química que incluye la ruptura o la formación de un enlace covalente o no covalente. La adquisición directa de una muestra incluye la modalidad de un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia, p. ej., como se ha descrito
25 anteriormente.

En algunos aspectos, en el presente documento también se proporciona un método para evaluar a un sujeto, p. ej., para una probable capacidad de respuesta a un agonista de MC4R, p. ej., un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida. En algunas modalidades, el método comprende adquirir información sobre
30 el genotipo del sujeto. En algunas modalidades, el método comprende adquirir información sobre la presencia o ausencia de un defecto, p. ej., un defecto genético, en uno o más genes enumerados en la Tabla 1 en el sujeto.

En las modalidades, se puede identificar que el sujeto tiene un defecto, p. ej., un defecto genético, p. ej., una mutación, en uno o más genes enumerados en la Tabla 1, utilizando los métodos descritos en el presente documento. En las modalidades, la identificación de que el sujeto tiene un defecto, p. ej., un defecto genético, p. ej., una mutación, indica que es probable que el sujeto responda (p. ej., con una mejora en uno o más síntomas) a un agonista de MC4R, p. ej., un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida. En las modalidades, una mejora de un síntoma puede incluir un resultado descrito en el presente documento. P. ej., una mejora de un síntoma puede incluir una reducción de peso (p. ej., peso corporal), una reducción del nivel de hambre, una disminución no detectable del gasto energético (p. ej., gasto energético en reposo), un aumento del gasto energético (p. ej., gasto energético en reposo), una reducción de la ingesta diaria/semanal/mensual de alimentos, o una reducción del perímetro de la cintura, p. ej., en relación con un control.

En las modalidades, la identificación del sujeto que tiene el defecto, p. ej., el defecto genético, p. ej., la mutación, indica que el sujeto tiene más probabilidades de responder a (o es probable que tenga una mayor respuesta a) un agonista de MC4R, p. ej., un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida, que un sujeto (p. ej., un sujeto obeso, p. ej., de la misma edad y/o peso antes del tratamiento) que carece de un defecto genético en uno o más de los genes enumerados en la Tabla 1, p. ej., un sujeto obeso de tipo salvaje. En las modalidades, un sujeto que tiene más probabilidades de responder es más probable que tenga uno o más síntomas mejorados, como los descritos en el presente documento, p. ej., en comparación con un control, p. ej., un sujeto (p. ej., un sujeto obeso, p. ej., de edad y/o peso similar antes del tratamiento) que carece de un defecto genético en uno o más genes enumerados en la Tabla 1, p. ej., un sujeto obeso de tipo salvaje. En las modalidades, es probable que un sujeto que tenga una mayor respuesta tenga una mayor mejora de los síntomas, p. ej., los síntomas descritos en el presente documento, p. ej., una mayor pérdida de peso, una mayor disminución del perímetro de la cintura, un mayor aumento del gasto energético en reposo, una mayor disminución de la ingesta de alimentos, una mayor disminución del nivel de hambre, p. ej., en comparación con un control, p. ej., un sujeto (p. ej., un sujeto obeso, p. ej., de la misma edad y/o del mismo peso antes del tratamiento) que carece de un defecto genético en uno o más genes enumerados en la Tabla 1, p. ej., un sujeto obeso de tipo salvaje.

En las modalidades, los métodos descritos en el presente documento comprenden además proporcionar un informe que identifique la presencia o ausencia del defecto genético y, en algunos casos, un identificador para el sujeto. En las modalidades, el informe proporciona una recomendación sobre las opciones terapéuticas potenciales, la
5 eficacia probable de una opción terapéutica, y/o recomendaciones/instrucciones para la administración de la opción terapéutica (p. ej., agonista de MC4R, p. ej., agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida).

Agonistas de MC4R

10 Se describen aquí métodos para el tratamiento de un gen agonizable de la vía MC4R, que comprenden la administración a un sujeto de un agonista del receptor de melanocortina-4 (MC4R). Los ejemplos de agonistas de MC4R de origen natural incluyen α -MSH, β -MSH, γ -MSH y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o un fragmento funcional de la misma. Los ejemplos de agonistas sintéticos de MC4R se describen en
15 detalle a continuación.

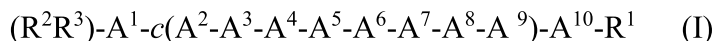
En algunas modalidades, un agonista de MC4R puede ser cualquier agonista conocido de MC4R. En algunas modalidades ejemplares, el agonista de MC4R no es una hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o un fragmento de la misma. Los agonistas de MC4R ejemplares incluyen los descritos en WO2011104378; WO2011104379;
20 WO201060901; WO200887189, WO200887188, WO200887187, WO200887186; US20110065652; WO2010144341; WO2010144344; WO201065799; WO201065800; WO201065801; WO201065802; WO201037081; WO2009152079; WO2009151383; US20100311648; US20100280079; WO201081666; WO201034500; WO200910299; WO2008116665; WO201052256; WO201052255; WO201126015; US20100120783;
25 WO201096854; US20100190793; WO201025142; WO2014144260; WO2017059075; y WO201015972. Otros ejemplos de agonistas del MC4R se encuentran en la Pat. No. 8,263,608; Pat. U.S. No. 8,247,530; Pat. U.S. No. 8,114,844; y Pat. N° U.S. 7,968,548. Las enseñanzas completas de estas publicaciones se incorporan aquí por referencia.

En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de cualquiera de
30 las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), o (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en

el presente documento. En una modalidad, el agonista del MC4R es un compuesto de la Fórmula (I).

En una modalidad de ejemplo, el agonista del MC4R es un tripéptido D-Phe-Arg-Trp (SEC ID NO: 560) o una sal farmacéutica del mismo. En otro ejemplo, el agonista es cualquier péptido que incluya SEC ID NO: 560 o una sal farmacéutica del mismo. En otro ejemplo, el agonista del MC4R es un tripéptido acetilado Ac-D-Phe-Arg-Trp-NH₂ (SEC ID NO: 561) o una sal farmacéutica del mismo.

En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde A¹ es Acc, HN-(CH₂)_m-C(O), aminoácido L o D, o está suprimido; A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, o Glu; A³ es Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, aminoácido D, o está suprimido; A⁴ es His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi, o (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe; A⁵ es D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, L-Phe o D-(Et)Tyr; A⁶ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, o HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O); A⁷ es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal o D-Bip; A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O), o está suprimido; A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn, o Lys; A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_t-C(O), aminoácido L o D, o está suprimido; R¹ es OH o NH₂; cada uno de R² y R³ es, independientemente para cada ocurrencia, seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alquenilo(C₂-C₃₀), alquinilo(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), aciloarilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, y arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido; cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente para cada ocurrencia, H, alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alquenilo(C₂-C₄₀), alquinilo(C₂-C₄₀), arilalquilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, acilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₄₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo(C₁-C₄₀) sustituido, o -C(NH)-NH₂; m es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; n es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4 o 5; s es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; t es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno, independientemente para cada ocurrencia, H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₁₀),

alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, alqueno(C₂₋₁₀), alqueno(C₂₋₁₀) sustituido, alquino(C₂₋₁₀), alquino(C₂₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂, o CN.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), cuando R⁴ es acilo(C_{1-C₄₀}), arilacilo(C_{1-C₄₀}), acilo(C_{1-C₄₀}) sustituido, arilacilo(C_{1-C₄₀}) sustituido, alquilsulfonilo (C_{1-C₄₀}) sustituido, o -C(NH)-NH₂, entonces R⁵ es H o alquilo(C_{1-C₄₀}), heteroalquilo(C_{1-C₄₀}), alqueno(C_{2-C₄₀}), alquino(C_{2-C₄₀}), arilalquilo(C_{1-C₄₀}), alquilo(C_{1-C₄₀}) sustituido, heteroalquilo (C_{1-C₄₀}) sustituido, alqueno(C_{2-C₄₀}) sustituido, alquino(C_{2-C₄₀}) sustituido, o arilalquilo(C_{1-C₄₀}) sustituido.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), cuando R² es acilo(C_{1-C₃₀}), arilacilo(C_{1-C₃₀}), acilo(C_{1-C₃₀}) sustituido, o arilacilo(C_{1-C₃₀}) sustituido, entonces R³ es H, alquilo(C_{1-C₃₀}), heteroalquilo(C_{1-C₃₀}), alqueno(C_{2-C₃₀}), alquino(C_{2-C₃₀}), arilalquilo(C_{1-C₃₀}), alquilo(C_{1-C₃₀}) sustituido, heteroalquilo(C_{1-C₃₀}) sustituido, alqueno(C_{2-C₃₀}) sustituido, alquino(C_{2-C₃₀}) sustituido, o arilalquilo(C_{1-C₃₀}) sustituido;

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), deben estar presentes en dicho compuesto A³ o A⁸ o ambos.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I) cuando A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, o D-Pen, entonces A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, o D-Pen.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), cuando A² es Asp o Glu, entonces A⁹ es Dab, Dap, Orn, o Lys.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), cuando A⁸ es Ala o Gly, entonces A¹ no es Nle.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), cuando A¹ es suprimido, entonces R² y R³ no pueden ser H al mismo tiempo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I): A¹ es A6c, Arg, D-Arg, Cha, D-Cha, hCha, Chg, D-Chg, Gaba, Ile, Leu, hLeu, Met, β-hMet, 2-Nal, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro, Val, o está suprimido; A² es Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Pen, o D-Pen; A³ es D-Abu, Aib, Ala, β-Ala, D-Ala, D-Cha, Gaba, D-Glu, Gly, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Val, o está suprimido; A⁴ es His o 3-Pal; A⁵ es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Trp, o D-(Et)Tyr; A⁶ es Arg, o hArg; A⁷ es Bal, Bip, 1-Nal, 2-Nal, Trp, D-Trp; A⁸ es A6c, D-Ala, Aha, Ahx, Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly o está suprimido; A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Lys, Pen, o D-Pen; y A¹⁰ es Thr, o está suprimido, en donde al menos una de A³ o A⁸ es suprimido, pero no ambas.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto divulgado en la Solicitud de Patente Internacional número WO 2007/008704, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de:

- 5 SEC ID NO: 1 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
SEC ID NO: 2 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 3 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 4 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr- NH₂;
SEC ID NO: 5 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
10 SEC ID NO: 6 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;
SEC ID NO: 7 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 8 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
SEC ID NO: 9 Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
SEC ID NO: 10 Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
15 SEC ID NO: 11 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
SEC ID NO: 12 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
SEC ID NO: 13 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 14 Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 15 Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
20 SEC ID NO: 16 Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 17 Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 18 Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 19 Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 20 Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
25 SEC ID NO: 21 Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 22 Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 23 Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 24 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 25 Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH₂;
30 SEC ID NO: 26 Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 27 Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 28 Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
SEC ID NO: 29 Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH₂;

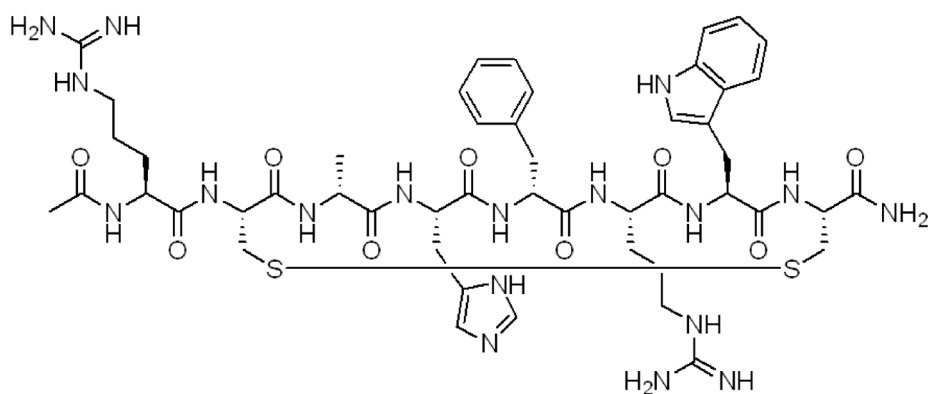
SEC ID NO: 30 Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 31 Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 32 Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 33 Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)- NH₂;
5 SEC ID NO: 34 Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 35 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 36 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 37 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 38 Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
10 SEC ID NO: 39 Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 40 Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 41 Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 42 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 43 Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
15 SEC ID NO: 44 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 45 n-butanoil-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 46 n-butilil-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 47 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 48 Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
20 SEC ID NO: 49 Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 50 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 51 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 52 Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 53 Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH₂;
25 SEC ID NO: 54 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 55 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 56 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 57 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 58 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)- NH₂;
30 SEC ID NO: 59 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 60 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 61 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 62 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)- NH₂;

SEC ID NO: 63 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 64 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 65 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 66 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)- NH₂;
5 SEC ID NO: 67 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 68 n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 69 n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 70 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 71 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)- NH₂;
10 SEC ID NO: 72 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 73 Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 74 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 75 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 76 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
15 SEC ID NO: 77 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH₂;
SEC ID NO: 78 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH₂;
SEC ID NO: 79 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- NH₂;
SEC ID NO: 80 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- NH₂;
SEC ID NO: 81 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- NH₂;
20 SEC ID NO: 82 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- NH₂;
SEC ID NO: 83 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- NH₂;
SEC ID NO: 84 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- NH₂;
SEC ID NO: 85 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 86 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- NH₂;
25 SEC ID NO: 87 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 88 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
SEC ID NO: 89 Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 90 Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 91 Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
30 SEC ID NO: 92 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 93 Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 94 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 95 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;

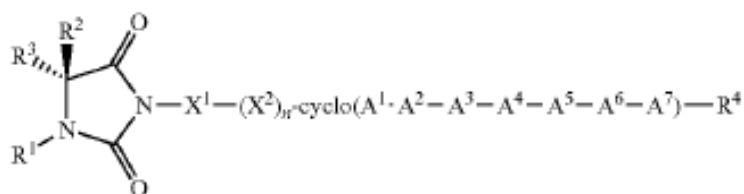
SEC ID NO: 96 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)- NH₂;
SEC ID NO: 97 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)- NH₂;
SEC ID NO: 98 Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 99 Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
5 SEC ID NO: 100 Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 101 Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 102 Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 103 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 104 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
10 SEC ID NO: 105 Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 106 Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 107 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
SEC ID NO: 108 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 109 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)- NH₂;
15 SEC ID NO: 110 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 111 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 112 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)- NH₂;
SEC ID NO: 113 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
SEC ID NO: 114 Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH₂;
20 SEC ID NO: 115 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;
SEC ID NO: 116 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;
SEC ID NO: 117 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
SEC ID NO: 118 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
SEC ID NO: 119 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;
25 SEC ID NO: 120 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;
SEC ID NO: 121 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;
SEC ID NO: 122 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
SEC ID NO: 123 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
SEC ID NO: 124 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
30 SEC ID NO: 125 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
SEC ID NO: 126 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
SEC ID NO: 127 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
SEC ID NO: 128 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

- SEC ID NO: 129 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;
 SEC ID NO: 130 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;
 SEC ID NO: 131 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH;
 SEC ID NO: 132 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
 5 SEC ID NO: 133 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
 SEC ID NO: 134 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
 SEC ID NO: 135 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;
 SEC ID NO: 136 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
 SEC ID NO: 137 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 10 SEC ID NO: 138 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;
 SEC ID NO: 139 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
 SEC ID NO: 140 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
 SEC ID NO: 141 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH₂;
 SEC ID NO: 142 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH₂;
 15 SEC ID NO: 143 Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)- NH₂;
 SEC ID NO: 144 Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)- NH₂;
 SEC ID NO: 145 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH₂;
 SEC ID NO: 146 Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)- NH₂; y
 SEC ID NO: 147 Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)- NH₂;
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En las modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO: 140) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO: 140), también conocido como RM-493 y setmelanotida, también conocido como RM-493 y
 25 setmelanotida, es un péptido que conserva la especificidad y funcionalidad de la hormona natural que activa el MC4R y no ha demostrado afectar negativamente a la presión arterial en ensayos clínicos (Véase, p. ej., Chen *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(4):1639-45. La estructura de Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO: 140) se muestra a continuación:

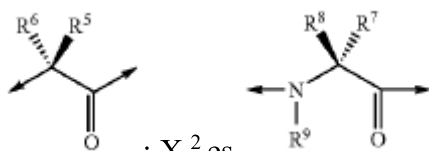


En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (II):



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



- 5 X^1 es ; X^2 es ; A^1 es Asp, Cys, D-Cys, Dab, Dap, Glu, Lys, Orn, Pen o D-Pen; A^2 es un aminoácido L o D; A^3 es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5)Phe, Taz, 2-Thi o 3-Thi; A^4 es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe o D-(X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5)Phe; A^5 es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys o Orn; A^6 es Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5)Phe o Trp; A^7 es Asp, Cys, D-Cys, Dab, Dap, Glu, Lys, Orn, Pen o D-Pen; R^1
- 10 es H, alquilo(C_1 - C_{10}) o alquilo(C_1 - C_{10}) sustituido; R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, H, alquilo(C_1 - C_{10}), heteroalquilo(C_1 - C_{10}), arilalquilo(C_1 - C_5), alquilo(C_1 - C_{10}) sustituido, heteroalquilo(C_1 - C_{10}) sustituido o arilalquilo(C_1 - C_5) sustituido o R^2 y R^3 pueden fusionarse para formar una fracción cíclica; R^4 es OH, NH_2 , CO_2H o $C(O)NH_2$; R^5 y R^6 son cada uno, independientemente, H, alquilo(C_1 -00),
- 15 heteroalquilo(C_1 - C_{10}), arilalquilo(C_1 - C_5), alquilo(C_1 - C_{10}) sustituido, heteroalquilo(C_1 - C_{10}) sustituido o arilalquilo(C_1 - C_5) sustituido o R^5 y R^6 pueden fusionarse para formar una fracción cíclica; R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H, alquilo(C_1 - C_{10}), heteroalquilo(C_1 - C_{10}), arilalquilo(C_1 - C_5), alquilo(C_1 - C_{10}) sustituido, heteroalquilo(C_1 - C_{10}) sustituido o arilalquilo(C_1 - C_5) sustituido; o R^7 y R^8 pueden fusionarse para formar una
- 20 fracción cíclica; R^9 es H, alquilo(C_1 - C_{10}) o alquilo(C_1 - C_{10}) sustituido; y n es,

independientemente para cada ocurrencia del mismo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En algunas modalidades de la Fórmula (II), A¹ es Cys; A² es D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu o D-Phe; A³ es H es; A⁴ es D-2-Nal o D-Phe; A⁵ es Arg; A⁶ es Trp; y A⁷ es Cys o Pen; cada uno de R', R², R³, y R⁹ es, independientemente, H; R⁴ es C(O)NH₂; cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente, H, heteroalquilo(C₁-C₁₀), alquilo(C₁-C₁₀) sustituido o heteroalquilo(C₁-C₁₀) sustituido o R⁵ y R⁶ pueden fusionarse para formar una fracción cíclica; y cada uno de R⁷ y R⁸ es, independientemente, H, alquilo(C₁-C₁₀), heteroalquilo(C₁-C₁₀), alquilo(C₁-C₁₀) sustituido o heteroalquilo(C₁-C₁₀) sustituido;
- 10 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) se selecciona de:

(SEC ID NO: 500)

Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 501)

Hidantoína(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 502)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 503)

Hidantoína(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 504)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 505)

Hidantoína(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEC ID NO: 506)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEC ID NO: 507)

Hidantoína(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 508)

Hidantoína(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 509)

Hidantoína(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 510)

Hidantoína(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 511)

Hidantoína(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 512)

Hidantoína(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 513)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 514)

Hidantoína(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 515)

Hidantoína(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 516)

Hidantoína(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 517)

Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 518)

Hidantoína(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 519)

Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 520)

Hidantoína(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 521)

Hidantoína(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 522)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 523)

Hidantoína(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 524)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 525)

Hidantoína(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 526)

Hidantoína(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 527)

Hidantoína(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 528)

Hidantoína(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 529)

Hidantoína(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 530)

Hidantoína(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 531)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 532)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 533)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 534)

Hidantoína(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 535)

Hidantoína(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 536)

Hidantoína(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
(SEC ID NO: 537)

Hidantoína(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

y

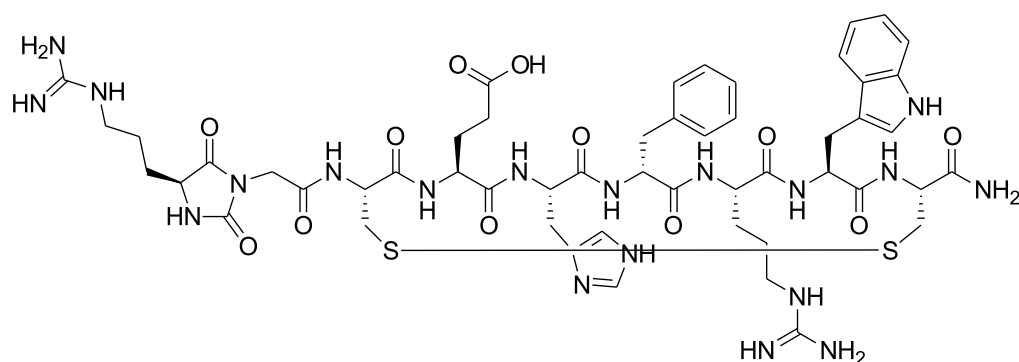
(SEC ID NO: 538)

Hidantoína(C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

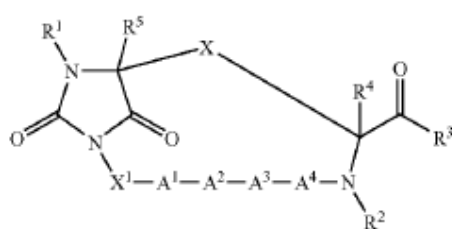
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) se describe en WO2008/147556 o en la solicitud de patente internacional número PCT/US08/06675, cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

- 5 En las modalidades, el compuesto de Fórmula (II) es Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO: 500) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también conocida como RM-511. La estructura de Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO: 500) se muestra a continuación:



10

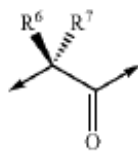
En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (III):



(III)

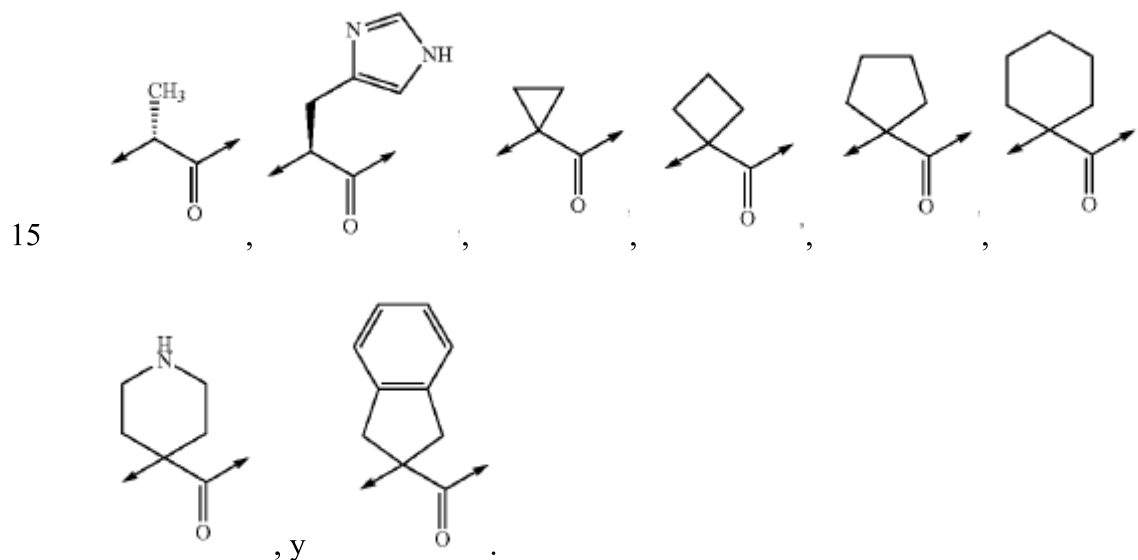
- o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-S-S-CH₂-, -C(CH₃)₂-S-S-CH₂-, -CH₂-S-S-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₂-S-S-CH₂-, -CH₂-S-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)_r-C(O)-NR⁸-(CH₂)_r-y -(CH₂)_r-NR⁸-C(O)-(CH₂)_r-; R² es cada uno, independientemente, H, alquilo(C₁-C₁₀) o alquilo(C₁-C₁₀) sustituido; R³ es
- 15

-OH o -NH₂; R⁴ y R⁵ es cada uno, independientemente, H, alquilo(C₁-C₁₀) o alquilo(C₁-C₁₀) sustituido; X¹ es



- A¹ es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi o es suprimido;
 5 A² es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe o D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe; A³ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys o Orn; A⁴ es Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe o Trp; R⁶ y R⁷ es cada uno, independientemente para cada ocurrencia de los mismos, H, heteroalquilo(C₁-C₁₀), arilalquilo(C₁-C₅), alquilo(C₁-C₁₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₁₀) sustituido o arilalquilo(C₁-C₅) sustituido siempre que R⁶ y R⁷ puedan unirse para formar un anillo; R⁸
 10 es H, alquilo(C₁-C₁₀) o alquilo(C₁-C₁₀) sustituido; r es, independientemente para cada ocurrencia del mismo, 1, 2, 3, 4 o 5; y t es, independientemente para cada ocurrencia del mismo, 1 o 2.

Los compuestos según la fórmula anterior pueden incluir compuestos en los que X¹ se selecciona del grupo que consiste en:



- Los compuestos de fórmula (III) se divulgan en la publicación de patente internacional WO 2008/147556 o en la solicitud de patente internacional número PCT/US08/06675, cada una de las cuales se incorpora al presente documento por
 20 referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) se selecciona de:

(SEC ID NO: 474)

c[Hidantoína(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 475)

c[Hidantoína(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 476)

c[Hidantoína(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 477)

c[Hidantoína(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 478)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 479)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;

(SEC ID NO: 480)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;

(SEC ID NO: 481)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;

(SEC ID NO: 482)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 483)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 484)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 485)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 486)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 487)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 488)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 489)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 490)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 491)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 492)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 493)

c[Hidantoína(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 494)

c[Hidantoína(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;

(SEC ID NO: 495)

c[Hidantoína(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;

(SEC ID NO: 496)

c[Hidantoína(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;

(SEC ID NO: 497)

c[Hidantoína(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEC ID NO: 498)

c[Hidantoína(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;

y

(SEC ID NO: 499)

c[Hidantoína(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es Nle o está suprimido; A² es Cys o Asp; A³ es Glu o D-Ala; A⁴ es His; A⁵ es D-Phe; A⁶ es Arg; A⁷ es Trp, 2-Nal o Bal; A⁸ es Gly, Ala, D-Ala, (3-Ala, Gaba o Apn; A⁹ es Cys o Lys; cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H o acilo(C₁-C₆).

- 5 En modalidades ejemplares de la Fórmula (IV): (I) cuando R² es acilo(C₁-C₆), entonces R³ es H; y (II) cuando A² es Cys, entonces A⁹ es Cys.

Los agonistas MC4R ejemplares de fórmula (IV) se divulgan en la publicación de solicitud de patente internacional número WO 2007/008704, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

- 10 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IV) se selecciona de:

SEC ID NO: 148

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)- NH₂;

SEC ID NO: 149

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)- NH₂;

- 15 SEC ID NO: 150

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)- NH₂;

SEC ID NO: 151

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH₂;

SEC ID NO: 152

- 20 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- NH₂;

SEC ID NO: 153

Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)- NH₂;

SEC ID NO: 154

Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;

- 25 SEC ID NO: 155

Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)- NH₂;

SEC ID NO: 156

Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)- NH₂;

SEC ID NO: 157

- 30 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)- NH₂;

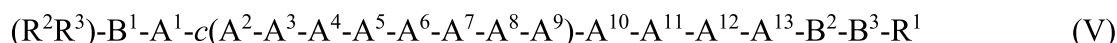
o

SEC ID NO: 158

Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)- NH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (V):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: B¹ una fracción peptídica que contiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 aminoácidos, en donde al menos 5 aminoácidos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en L-Arg, D-Arg, L-hArg y D-hArg, o B¹ está opcionalmente suprimido; A¹ es Acc, HN-(CH₂)_m-C(O), aminoácido L o D o está suprimido; A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu; A³ es Gly, 10 Glu, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, aminoácido D o está suprimido; A⁴ es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi o (X', X², X³, X⁴, X⁵)Phe; A⁵ es D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, D-(Et)Tyr, D-Dip, D-Bip o D-Bpa; A⁶ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O); A⁷ es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, Dip, Bpa, D-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Bal, D-Bip, D-Dip o D-Bpa; A⁸ es Gly, D-Ala, 15 Acc, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O) o está suprimido; A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys; A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_r-C(O), Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp, Thr, un aminoácido L o D o está suprimido; A¹¹ es Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp o está suprimido; A¹² es Lys, Dab, Dap, Arg, hArg o está suprimido; A¹³ es Asp, Glu o está suprimido; B² es una fracción peptídica que contiene 1, 2, 3, 4, o 5 20 aminoácidos o está suprimido, B³ es una fracción peptídica que contiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos en donde al menos 5 aminoácidos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en L-Arg, D-Arg, L-hArg y D-hArg, o está suprimido; R¹ es OH o NH₂; R² y R³ es cada uno, independientemente para cada 25 ocurrencia, seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alquenilo(C₂-C₃₀), alquinilo(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido y arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido; R⁴ y R⁵ es cada uno, independientemente para cada 30 ocurrencia, H, alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alquenilo(C₂-C₄₀), alquinilo(C₂-C₄₀), arilalquilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, acilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₄₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo(C₁-C₄₀) o C(NH)-NH₂; n es, independientemente para cada ocurrencia, 1,

2, 3, 4 o 5; m es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; s es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; t es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es cada uno, independientemente para cada ocurrencia, H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₁₀), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, alquenilo(C₂₋₁₀) sustituido, alquenilo(C₂₋₁₀) sustituido, alquinilo(C₂₋₁₀) sustituido, alquinilo(C₂₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN.

En algunas modalidades de la Fórmula (V):

(I) cuando R⁴ es acilo(C_{1-C40}), arilacilo(C_{1-C40}), acilo(C_{1-C40}) sustituido, arilacilo(C_{1-C40}) sustituido, alquilsulfonilo (C_{1-C40}) o C(NH)-NH₂, entonces R⁵ es H, alquilo(C_{1-C40}), heteroalquilo(C_{1-C40}), alquenilo(C_{2-C40}), alquinilo(C_{2-C40}), arilalquilo(C_{1-C40}), alquilo(C_{1-C40}) sustituido, heteroalquilo(C_{1-C40}) sustituido, alquenilo(C_{2-C40}) sustituido, alquinilo(C_{2-C40}) sustituido o arilalquilo(C_{1-C40}) sustituido;

(II) cuando R² es acilo(C_{1-C30}), arilacilo(C_{1-C30}), acilo(C_{1-C30}) sustituido o arilacilo(C_{1-C30}) sustituido, entonces R³ es H, alquilo(C_{1-C30}), heteroalquilo(C_{1-C30}), alquenilo(C_{2-C30}), alquinilo(C_{2-C30}), arilalquilo(C_{1-C30}), alquilo(C_{1-C30}) sustituido, heteroalquilo(C_{1-C30}) sustituido, alquenilo(C_{2-C30}) sustituido, alquinilo(C_{2-C30}) sustituido o arilalquilo(C_{1-C30}) sustituido;

(III) ni B¹ ni B² contienen una o más de las siguientes secuencias de aminoácidos: Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃, Tyr-Ala-Arg-Lys-Ala-(Arg)₂-Gln-Ala-(Arg)₂, Tyr-Ala-Arg-(Ala)₂-(Arg)₂-(Ala)₂-(Arg)₂, Tyr-Ala-(Arg)₉, Tyr-(Ala)₃-(Arg)₇, Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Ala-(Arg)₃ o Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Pro-(Arg)₂;

(IV) ya sea B¹ o B² o ambas deben estar presentes en dicho compuesto;

(V) cuando A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen, entonces A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen; y

(VI) cuando A² es Asp o Glu, entonces A⁹ es Dab, Dap, Orn o Lys.

En algunas modalidades de la Fórmula (V):

B¹ es Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅, Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄, Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂, Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg, Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln, Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅, Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅, Arg-Gln-(Arg)₇, Arg-Gln-(Arg)₈, (Arg)₂-Gln-(Arg)₆, (Arg)₂-Gln-(Arg)₇, (Arg)₃-Gln-(Arg)₅, (Arg)₃-Gln-(Arg)₆, (Arg)₄-Gln-(Arg)₄, (Arg)₄-Gln-(Arg)₅, (Arg)₅, (Arg)₅-Gln-(Arg)₃, (Arg)₅-Gln-(Arg)₄, (Arg)₆, (Arg)₆-Gln-(Arg)₃, (Arg)₇, (Arg)₇-Gln-(Arg)₂, (Arg)₈, (Arg)₈-Gln-Arg, (Arg)₉, (Arg)₉-Gln, (D-Arg)₅, (D-Arg)₆, (D-Arg)₇,

(D-Arg)₈, (D-Arg)₉, Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅, Gln-(Arg)₈, Gln-(Arg)₉, Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃, Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc; o está suprimido;

B² es β-Ala, β-Ala-Gly, β-Ala-Tyr, β-Ala-Tyr-Gly, (β-Ala)₂, (β-Ala)₂-Gly, (β-Ala)₂-Tyr, (β-Ala)₂-Tyr-Gly, Doc, Doc-Gly, Doc-Tyr, Doc-Tyr-Gly, (Doc)₂, (Doc)₂-Gly,
5 (Doc)₂-Tyr, (Doc)₂-Tyr-Gly, o está suprimido;

B³ es Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅, Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃, Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄, Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅, Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃, Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂, Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg, Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln, Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅, Arg-Gln-(Arg)₇, Arg-Gln-(Arg)_s, (Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃, (Arg)₂-Gln-(Arg)₆, (Arg)₂-Gln-(Arg)₇, (Arg)₃-Gln-(Arg)₅, (Arg)₃-Gln-(Arg)₆, (Arg)₄-Gln-(Arg)₄, (Arg)₄-Gln-(Arg)₅, (Arg)₅, (Arg)_s-Gln-(Arg)₃, (Arg)₅-Gln-(Arg)₄, (Arg)₆, (Arg)₆-Gln-(Arg)₃, (Arg)₇, (Arg)₇-Gln-(Arg)₂, (Arg)₈, (Arg)_s-Gln-Arg, (Arg)₉, (Arg)₉-Gln, (D-Arg)₅, (D-Arg)₆, (D-Arg)₇, (D-Arg)₈, (D-Arg)₉, Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅, Gln-(Arg)₈, Gln-(Arg)₉, o está suprimido;

A¹ es A6c, Cha, hCha, Chg, D-Chg, hChg, Gaba, hLeu, Met, β-hMet, D-2-Nal,
15 Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro, o está suprimido;

A² es Cys;

A³ es D-Abu, Aib, Ala, β-Ala, D-Ala, D-Cha, Gaba, Glu, Gly, D-Ile, D-Leu, D-Met, D-Nle, D-Phe, D-Tle, D-Trp, D-Tyr, D-Val, o está suprimido;

A⁴ es H;

20 A⁵ es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, D-Trp, o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg o hArg;

A⁷ es Bal, Bip, 1-Nal, 2-Nal, Trp, o D-Trp;

A⁸ es A5c, A6c, Aha, Ahx, Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly, o está suprimido;

25 A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Lys, Pen, o D-Pen;

A¹⁰ es Pro, Thr o está suprimido;

A¹¹ es Pro o está suprimido;

A¹² es arg, Lys, o está suprimido;

A¹³ es Asp o está suprimido;

30 cada uno de R² y R³ es, independientemente, H o acilo;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (V) se selecciona de:

(SEC ID NO: 159)

Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;

(SEC ID NO: 160)

5 Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;

(SEC ID NO: 161)

Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 162)

10 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 163)

Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

15 (SEC ID NO: 164)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 165)

20 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 166)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 167)

25 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 168)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

30 (SEC ID NO: 169)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 170)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-
(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 171)

5 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-
Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 172)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 173)

10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 174)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₃-NH₂;

15 (SEC ID NO: 175)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 176)

20 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEC ID NO: 177)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅-NH₂;

(SEC ID NO: 178)

25 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅-NH₂;

(SEC ID NO: 179)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg-NH₂;

30 (SEC ID NO: 180)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-
Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 181)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅ -
Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 182)

5 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 183)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-
Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 184)

10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 185)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅ -
Gln-(Arg)₃-NH₂;

15 (SEC ID NO: 186)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆ -
Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 187)

20 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-
(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 188)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 189)

25 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-
(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 190)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂-NH₂;

30 (SEC ID NO: 191)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅-NH₂;

(SEC ID NO: 192)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln-NH₂;

(SEC ID NO: 193)

5 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 194)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 195)

10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 196)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;

15 (SEC ID NO: 197)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 198)

20 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 199)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 200)

25 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 201)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

30 (SEC ID NO: 202)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 203)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-
(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 204)

5 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-
Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 205)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-
Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 206)

10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-
(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 207)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
15 (SEC ID NO: 208)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-
(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 209)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-
20 (Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 210)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 211)

25 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 212)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-
Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
30 (SEC ID NO: 213)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-
Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 214)

- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 215)
- 5 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 216)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 217)
- 10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 218)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 219)
- 15 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 220)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 221)
- 20 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 222)
- 25 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 223)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 224)
- 30 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 225)

- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 226)
- 5 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 227)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 228)
- 10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 229)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 230)
- 15 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 231)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-
Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 232)
- 20 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 233)
- 25 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 234)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 235)
- 30 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 236)

- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 237)
- 5 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 238)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 239)
- 10 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 240)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₄-NH₂;
15 (SEC ID NO: 241)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 242)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
20 (Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 243)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 244)
- 25 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 245)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
30 (SEC ID NO: 246)
- Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 247)

- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-
(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 248)
- 5 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-
Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 249)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂ -(Arg)₂-
Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 250)
- 10 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 251)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
NH₂;
(SEC ID NO: 252)
- 15 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
NH₂;
(SEC ID NO: 253)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
NH₂;
(SEC ID NO: 254)
- 20 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-
Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 255)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-
Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 256)
- 25 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-
Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 257)
- 30 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 258)

- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 259)
- 5 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 260)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 261)
- 10 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 262)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 263)
- 15 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 264)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 265)
- 20 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 266)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 267)
- 25 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 268)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 269)
- 30 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 270)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEC ID NO: 271)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 272)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
 5 NH₂;
 (SEC ID NO: 273)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
 (Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 274)
 10 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 275)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 276)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
 15 NH₂;
 (SEC ID NO: 277)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 278)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
 20 NH₂;
 (SEC ID NO: 279)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
 (Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 280)
 25 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
 (Arg)₃-NH₂;
 (SEC ID NO: 281)
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEC ID NO: 282)
 30 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 NH₂;
 (SEC ID NO: 283)
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

- (SEC ID NO: 284)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 285)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
5 (SEC ID NO: 286)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 287)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
NH₂;
10 (SEC ID NO: 288)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 289)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 290)
15 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 291)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 292)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
20 (SEC ID NO: 293)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 294)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 295)
25 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 296)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 297)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
30 (SEC ID NO: 298)
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 299)

- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂ -Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 300)
- 5 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂ -Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 301)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂ -(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;
(SEC ID NO: 302)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;
(SEC ID NO: 303)
- 10 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄ -NH₂;
(SEC ID NO: 304)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 305)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 306)
- 15 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂ -Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;
(SEC ID NO: 307)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂ -(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;
(SEC ID NO: 308)
- 20 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 309)
- Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
(SEC ID NO: 310)
- 25 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
(SEC ID NO: 311)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
(SEC ID NO: 312)
- 30 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
(SEC ID NO: 313)

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 314)

5 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 315)

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 316)

10 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 317)

Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 318)

15 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 319)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 320)

20 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 321)

Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 322)

25 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 323)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 324)

30 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 325)

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 326)

- Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 327)
- 5 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃ -NH₂;
(SEC ID NO: 328)
- Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂ -Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 329)
- 10 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂ -(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
(SEC ID NO: 330)
- Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 331)
- 15 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;
(SEC ID NO: 332)
- Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂ -Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ - NH₂;
(SEC ID NO: 333)
- 20 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 334)
- Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 335)
- 25 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;
(SEC ID NO: 336)
- Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂ -Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 337)
- 30 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 338)
- Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 339)

- Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 340)
- Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
5 (SEC ID NO: 341)
- Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 342)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
10 (SEC ID NO: 343)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 344)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
15 (SEC ID NO: 345)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 346)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
20 (SEC ID NO: 347)
- Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 348)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
25 (SEC ID NO: 349)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
NH₂;
(SEC ID NO: 350)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 351)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
30 (SEC ID NO: 352)

- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 353)
- 5 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 354)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 355)
- 10 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 356)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 357)
- 15 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 358)
- Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 359)
- 20 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 360)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 361)
- 25 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 362)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 363)
- 30 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 364)

- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂ -Tyr-Gly-(Arg)₅ -
Gln-(Arg)₃ -NH₂;
(SEC ID NO: 365)
- 5 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -
NH₂;
(SEC ID NO: 366)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂ -Gly-(Arg)₅ -Gln-
(Arg)₃ - NH₂;
(SEC ID NO: 367)
- 10 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂ -(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄
-NH₂;
(SEC ID NO: 368)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Tyr- Gly-(Arg)₅ -Gln-
(Arg)₃ -NH₂;
15 (SEC ID NO: 369)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 370)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃
-NH₂;
20 (SEC ID NO: 371)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 372)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-
(Arg)₃-NH₂;
25 (SEC ID NO: 373)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂ -(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -
NH₂;
(SEC ID NO: 374)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅ -Gln-
(Arg)₃- NH₂;
30 (SEC ID NO: 375)
- D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
NH₂;

- (SEC ID NO: 376)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 377)
5 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 378)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 10 (SEC ID NO: 379)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 380)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 15 (SEC ID NO: 381)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 382)
20 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 383)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 25 (SEC ID NO: 384)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 385)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 30 (SEC ID NO: 386)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

- (SEC ID NO: 387)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -
Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 388)
5 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅ -Gln-
(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 389)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 10 (SEC ID NO: 390)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂ -(Arg)₅-Gln-
(Arg)₄ - NH₂;
- (SEC ID NO: 391)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-
15 Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 392)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 393)
20 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅ -Gln-
(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 394)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂ -Tyr-Gly-
(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 25 (SEC ID NO: 395)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂ -(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 396)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-
30 Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 397)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-
Gln-(Arg)₄-NH₂;

- (SEC ID NO: 398)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 399)
5 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 400)
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 10 (SEC ID NO: 401)
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 402)
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 15 (SEC ID NO: 403)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 404)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 20 (SEC ID NO: 405)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 406)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 25 (SEC ID NO: 407)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 408)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 409)
30 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 410)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEC ID NO: 411)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 412)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
5 (SEC ID NO: 413)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
NH₂;
(SEC ID NO: 414)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
10 (SEC ID NO: 415)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 416)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 417)
15 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
NH₂;
(SEC ID NO: 418)
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 419)
20 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 420)
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 421)
25 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 422)
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 423)
30 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
NH₂;
(SEC ID NO: 424)
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

- (SEC ID NO: 425)
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 426)
5 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 427)
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 428)
10 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 429)
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 430)
15 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 431)
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 432)
20 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 433)
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 434)
25 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEC ID NO: 435)
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 436)
30 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEC ID NO: 437)
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEC ID NO: 438)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEC ID NO: 439)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-
 5 NH₂;
 (SEC ID NO: 440)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEC ID NO: 441)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂ -Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-
 10 (Arg)₃-NH₂;
 (SEC ID NO: 442)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEC ID NO: 443)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-
 15 (Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 444)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 445)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-
 20 (Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 446)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 447)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄-
 25 NH₂;
 (SEC ID NO: 448)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 449)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-
 30 (Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 450)
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEC ID NO: 451)

- Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 452)
- 5 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 453)
- Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 454)
- 10 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 455)
- Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 456)
- 15 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 457)
- Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 458)
- 20 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 459)
- Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 460)
- Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 461)
- 25 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 462)
- Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
(SEC ID NO: 463)
- 30 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 464)
- Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
(SEC ID NO: 465)

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

o

(SEC ID NO: 466)

5 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂,

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (V) se divulga en la Publicación de Solicitud Internacional Número WO 2007/008684, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

10 En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (VI):

Ac-c(Cys-Glu-His-A¹-Arg-A²-A³-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ (VI)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En la Fórmula (IV):

A¹ es el isómero D de X-Phe o 2-Nal donde X es halógeno;

A² es Bal, 1-Nal, 2-Nal, o Trp; y

15 A³ es Aib, Ala, β-Ala o Gly,

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) se selecciona de:

(SEC ID NO: 467)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEC ID NO: 468)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEC ID NO: 469)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEC ID NO: 470)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEC ID NO: 471)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEC ID NO: 472)

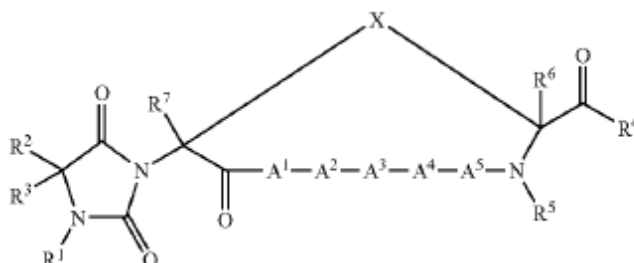
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

o

(SEC ID NO: 473)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una modalidad de ejemplo, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (VII):



(VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-S-S-CH₂-, -C(CH₃)₂SSCH₂-, -CH₂-S-S-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₂-S-S-CH₂-, -CH₂-S-S-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)_r-C(O)-NR⁸-(CH₂)_r- y -(CH₂)_r-NR⁸-C(O)-(CH₂)_r;

cada uno de R¹ y R⁵ es, independientemente, H, alquilo(C₁-C₁₀) o alquilo(C₁-C₁₀) sustituido;

cada uno de R² y R³ es, independientemente, H, alquilo(C₁-C₁₀), heteroalquilo(C₁-C₁₀), arilalquilo(C₁-C₅), alquilo(C₁-C₁₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₁₀) sustituido o arilalquilo(C₁-C₅) sustituido o R² y R³ pueden fusionarse para formar un anillo;

R⁴ es OH o NH₂;

Cada uno de R⁶ y R⁷ es, independientemente, H, alquilo(C₁-C₁₀) o alquilo(C₁-C₁₀) sustituido;

A¹ es un aminoácido L o D o está suprimido;

A² es H, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, Taz, 2-Thi o 3-Thi;

A³ es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe o D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;

A⁴ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys o Orn;

A⁵ es Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe o Trp;

r es, independientemente para cada ocurrencia del mismo, 1, 2, 3, 4 o 5; y

t es, independientemente para cada ocurrencia del mismo, 1 o 2;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una modalidad de ejemplo de los compuestos de Fórmula (VII),

A¹ es Ala, D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu o Gly.

Los compuestos de ejemplo según la Fórmula (VII) incluyen:

(SEC ID NO: 539)

c[Hidantoína(C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 540)

c[Hidantoína(C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 541)

c[Hidantoína(C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 542)

c[Hidantoína(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 543)

c[Hidantoína(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 544)

c[Hidantoína(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 545)

c[Hidantoína(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 546)

c[Hidantoína(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 547)

c[Hidantoína(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 548)

c[Hidantoína(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 549)

c[Hidantoína(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEC ID NO: 550)

c[Hidantoína(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

o

(SEC ID NO: 551)

c[Hidantoína(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (VII) se describe en la Publicación de Solicitud Internacional Número WO2008/147556, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

- 5 En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (VIII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A^0 es un aminoácido aromático

- 10 A^1 es Acc, $HN-(CH_2)_m-C(O)$, un aminoácido L o D;

A^2 es Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Pen, o D-Pen;

A^3 es Aib, Ala, β -Ala, Gaba, Gly o un aminoácido D;

A^4 es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, Taz, 2-Thi, o 3-Thi;

A^5 es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, L-Phe, D-(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe, L-Phe,

- 15 D-Trp o D-(Et)Tyr;

A^6 es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, o $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;

A^7 es Bal, D-Bal, Bip, D-Bip, 1-Nal, D-1-Nal, 2-Nal, D-2-Nal, o D-Trp;

A^8 es Acc, Aha, Ahx, Ala, D-Ala, β -Ala, Apn, Gaba, Gly, $HN-(CH_2)_s-C(O)$, o está suprimido;

- 20 A^9 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Dab, Dap, Lys, Orn, Pen, o D-Pen;

A^{10} es Acc, $HN-(CH_2)_r-C(O)$, aminoácido L o D, o está suprimido;

R^1 es OH, o NH_2 ;

cada uno de R^2 y R^3 es, independientemente para cada ocurrencia, seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo(C_1-C_{30}), heteroalquilo(C_1-C_{30}), acilo(C_1-C_{30}),

- 25 alqueno(C_2-C_{30}), alquino(C_2-C_{30}), arilalquilo(C_1-C_{30}), arilacilo(C_1-C_{30}), alquilo(C_1-C_{30}) sustituido, heteroalquilo(C_1-C_{30}) sustituido, acilo(C_1-C_{30}) sustituido, alqueno(C_2-C_{30}) sustituido, alquino(C_2-C_{30}) sustituido, arilalquilo(C_1-C_{30}) sustituido, y arilacilo(C_1-C_{30}) sustituido;

- 30 cada uno de R^4 y R^5 es, independientemente para cada ocurrencia, H, alquilo(C_1-C_{40}), heteroalquilo(C_1-C_{40}), acilo(C_1-C_{40}), alqueno(C_2-C_{40}), alquino(C_2-C_{40}), arilalquilo(C_1-C_{40}), arilacilo(C_1-C_{40}), alquilo(C_1-C_{40}) sustituido, heteroalquilo(C_1-C_{40}) sustituido, acilo(C_1-C_{40}) sustituido, alqueno(C_2-C_{40}) sustituido, alquino(C_2-C_{40})

sustituido, arilalilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo(C₁-C₄₀), o -C(NH)-NH₂;

m es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4 o 5;

5 s es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

t es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno, independientemente para cada ocurrencia, H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₁₀), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, alquenilo(C₂₋₁₀), alquenilo(C₂₋₁₀)

sustituido, alquinilo(C₂₋₁₀), alquinilo(C₂₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂,

10 NO₂, o CN.

En las modalidades de ejemplo de la Fórmula (VIII),

(I) cuando R⁴ es acilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo(C₁-C₄₀), o -C(NH)-NH₂, entonces R⁵ es H o alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), alquenilo(C₂-C₄₀), alquinilo(C₂-C₄₀),

15 arilalquilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₄₀) sustituido, o arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido;

(II) cuando R² es acilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), o arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido, entonces R³ es H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), alquenilo(C₂-C₃₀), alquinilo(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₃₀) sustituido, o arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido;

20 (III) cuando A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, o D-Pen, entonces A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, o D-Pen;

(IV) cuando A² es Asp o Glu, entonces A⁹ es Dab, Dap, Orn, o Lys;

25 (V) cuando A⁸ es Ala o Gly, entonces A¹ no es Nle; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En las modalidades de ejemplo de los compuestos de Fórmula (VIII):

A⁰ es 1-Nal, 2-Nal, H es, Pff, Phe, Trp, o Tyr; A¹ es Arg; A² es Cys; A³ es D-Ala; A⁴ es H; A⁵ es D-Phe; A⁶ es Arg; A⁷ es Trp; A⁸ está suprimido; A⁹ es Cys; y A¹⁰ está

30 suprimido; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos particulares del grupo de compuestos inmediatamente anterior incluyen:

(SEC ID NO: 552)

Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 553)

Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 554)

Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 555)

Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 556)

Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 557)

Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEC ID NO: 558)

H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

o

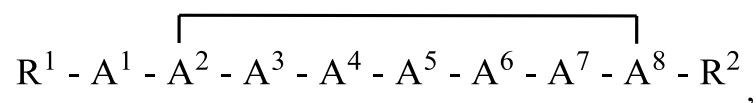
(SEC ID NO: 559)

Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el agonista del MC4R es un agonista descrito en el documento WO2014/144260 A1, incorporado aquí por referencia.

- 5 En una modalidad de ejemplo, un agonista de MC4R es un compuesto representado por la fórmula estructural (IX):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es H, o un acilo C1-C6;

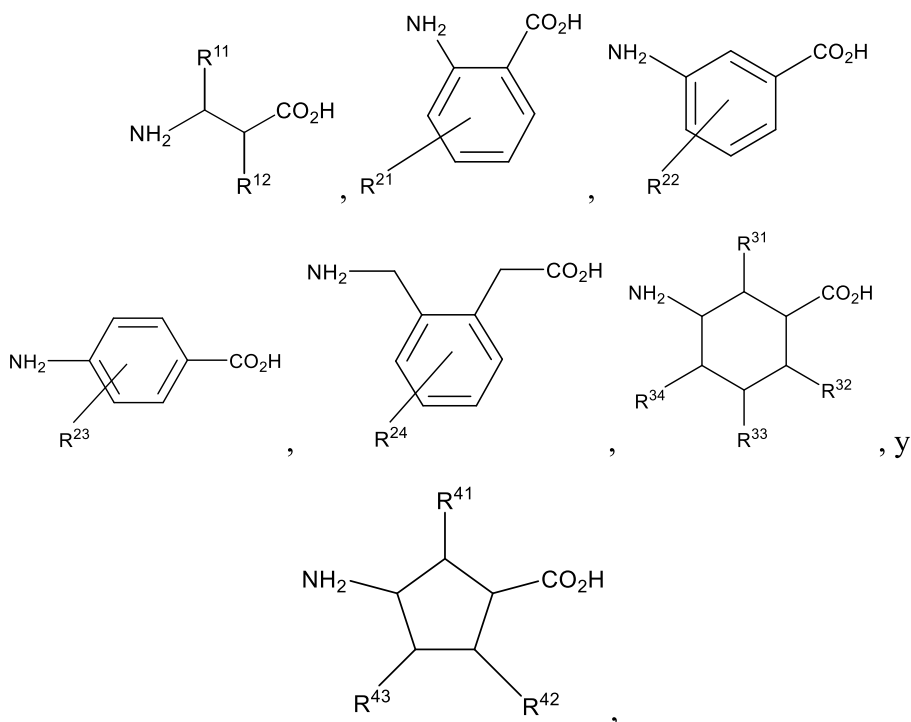
- 10 R² es, -NR³R⁴, o -OR⁵ en donde R³, R⁴, y R⁵ son cada uno independientemente H o un alquilo C1-C6;

A¹ es un residuo de aminoácido seleccionado de Arg, Lys, Orn, His, Nle, Phe, Val, Leu, Trp, Tyr, Ala, Ser, Thr, Gln, Asn, Asp, Glu, o TzAla; o

A¹ es una fracción seleccionada entre un alquilo C1-C12 opcionalmente sustituido, un arilo C6-C18 opcionalmente sustituido, un heteroarilo C5-C18 opcionalmente sustituido, un aralquilo en el que la porción de arilo es un arilo C6-C18 opcionalmente sustituido, y la porción de alquilo es un alquilo C1-C12 opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo, en el que la porción de heteroarilo es un heteroarilo C5-C18 opcionalmente sustituido, y la porción de alquilo es un alquilo C1-C12 opcionalmente sustituido;

A² y A⁸ son cada uno independientemente un residuo de aminoácido seleccionado de Cys, hCys, Pen, Asp, Glu, Lys, Orn, Dbu, o Dpr, en donde A² y A⁸ se seleccionan por parejas para poder formar un enlace covalente entre sus respectivas cadenas laterales;

A³ está ausente o es un residuo de aminoácido seleccionado de Ala, Tle, Val, Leu, Ile, Cha, Pro, Ser, Thr, Lys, Arg, His, Phe, Gln, Sar, Gly, Asn, Aib, o residuo Y, en donde Y es un aminoácido seleccionado de los aminoácidos representados por las siguientes fórmulas estructurales:



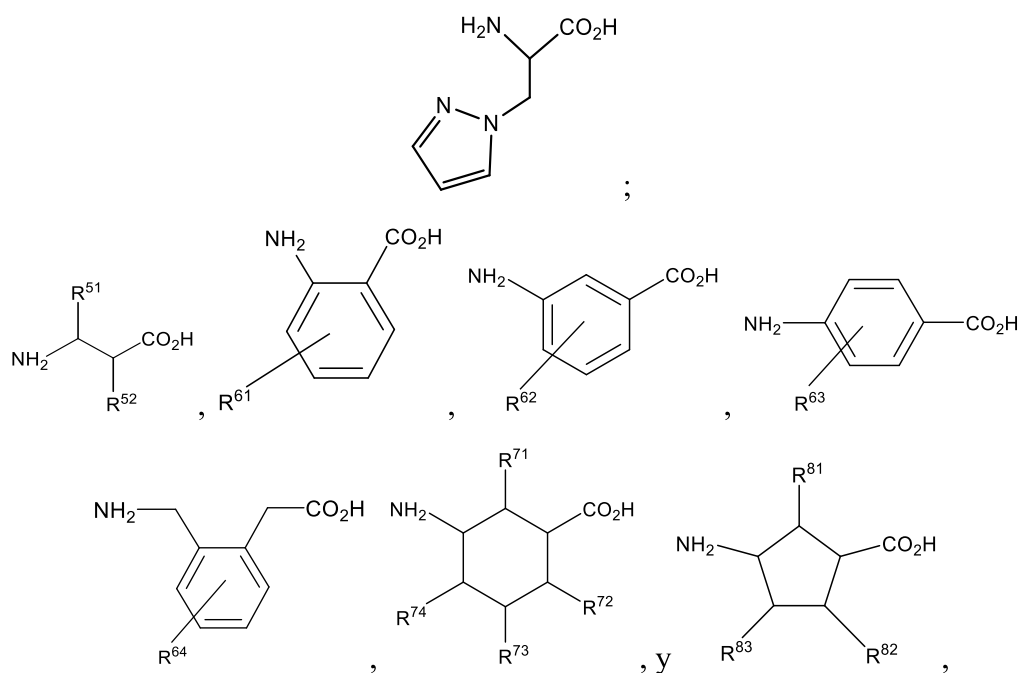
en donde:

R¹¹ y R¹², son cada uno independientemente H, -CH₃, fenilo, o bencilo;
R²¹, R²², R²³, y R²⁴, son cada uno independientemente H, -CH₃, -CF₃,
fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, -OCH₃, o -OH;

R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{41} , R^{42} , y R^{43} , son cada uno independientemente

H, $-CH_3$, $-CF_3$, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, $-OCH_3$, o $-OH$;

A^4 está ausente o es un residuo de aminoácido seleccionado de Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, un His, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp, opcionalmente sustituido, o el residuo X, donde X es un aminoácido seleccionado de los aminoácidos representados por las siguientes fórmulas estructurales:



en donde:

R^{51} y R^{52} , son cada uno independientemente H, $-CH_3$, fenilo, o bencilo;

R^{61} , R^{62} , R^{63} , y R^{64} , son cada uno independientemente H, $-CH_3$, $-CF_3$, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, $-OCH_3$, o $-OH$;

R^{71} , R^{72} , R^{73} , R^{74} , R^{81} , R^{82} , y R^{83} , son cada uno independientemente

H, $-CH_3$, $-CF_3$, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, $-OCH_3$, o $-OH$;

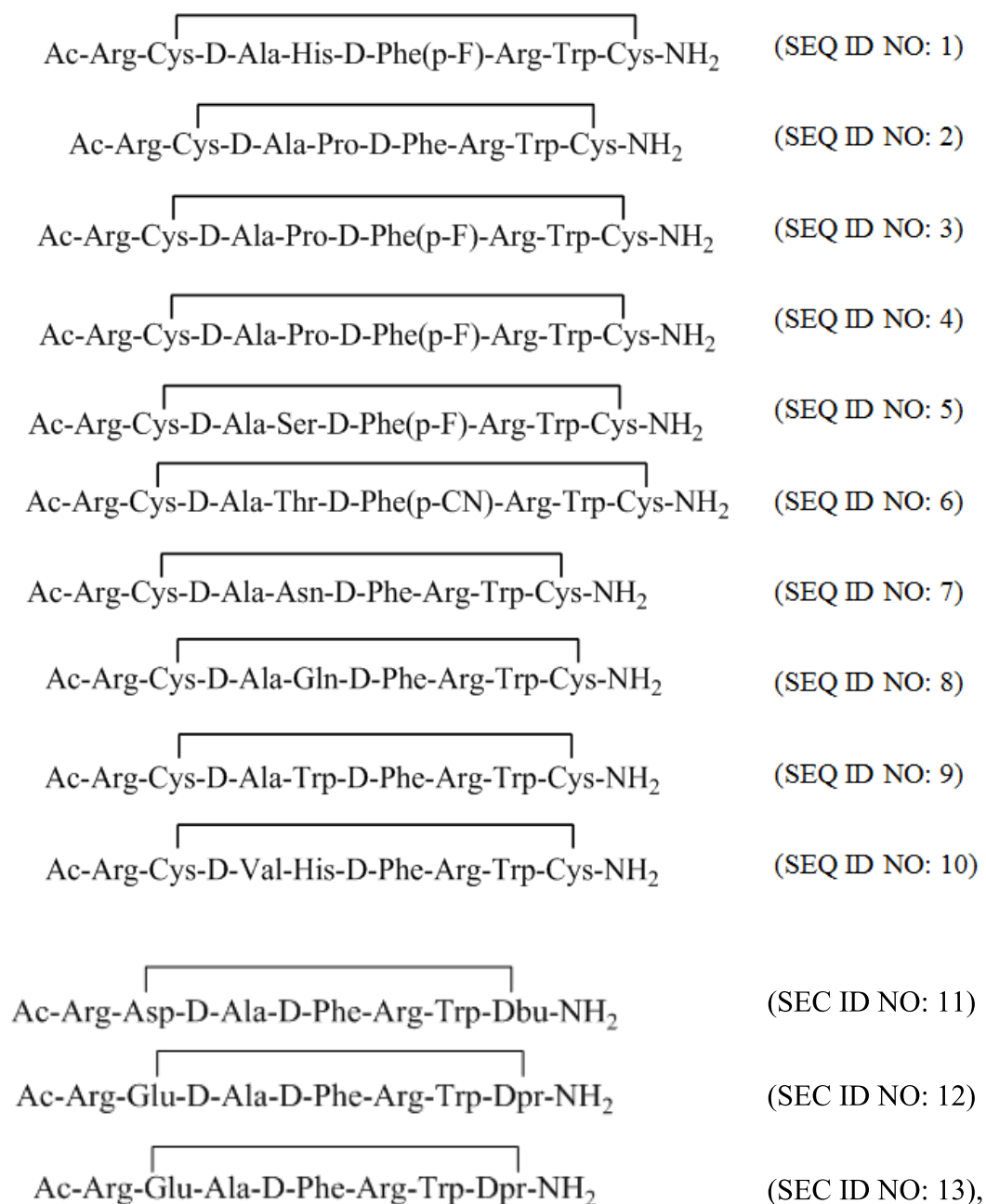
A^5 es un Phe opcionalmente sustituido, un 1-Nal opcionalmente sustituido, o un 2-Nal opcionalmente sustituido;

A^6 es Arg; y

A^7 es Trp,

en donde cualquier residuo de aminoácido está en configuración L o D.

Los compuestos ejemplares de Fórmula (IX) incluyen:

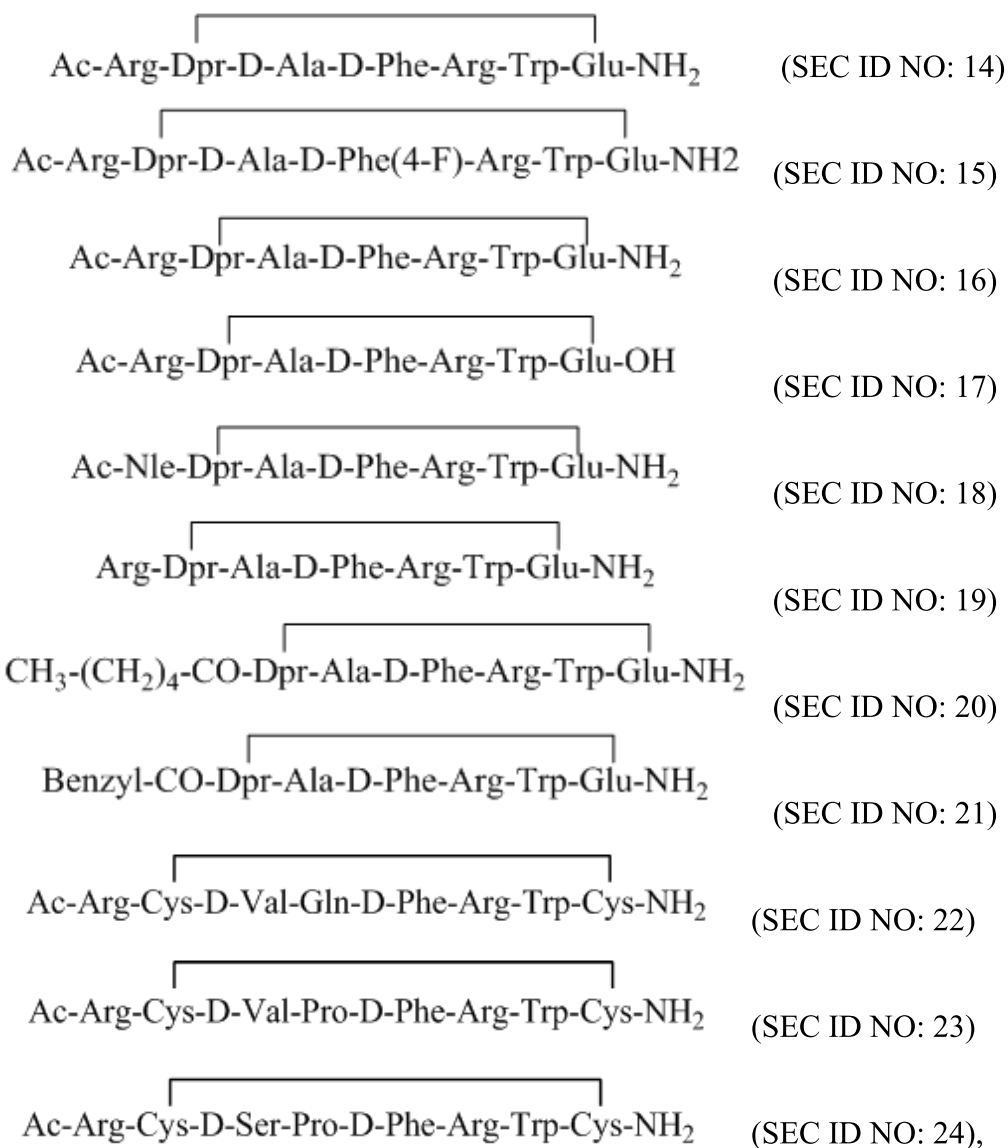


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

En otra modalidad más, los polipéptidos de la presente invención incluyen cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

15



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En una modalidad adicional, los polipéptidos de la presente invención incluyen el polipéptido representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

30

35

	Ac-Arg-hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH ₂	
5	Ac-Arg-hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH ₂	(SEC ID NO: 25)
	Ac-Arg-hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys-OH	(SEC ID NO: 26)
	Ac-Arg-Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys-NH ₂	(SEC ID NO: 27)
	Ac-Arg-Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys-NH ₂	(SEC ID NO: 28)
	Ac-Arg-hCys-D-Ala-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys-NH ₂	(SEC ID NO: 29)
15	Ac-Arg-hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH ₂	(SEC ID NO: 30)
	Ac-Nle-hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH ₂	(SEC ID NO: 31)
	Arg-hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH ₂	(SEC ID NO: 32)
	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH ₂	(SEC ID NO: 33)
	Benzyl-CO-hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH ₂	(SEC ID NO: 34)
25		(SEC ID NO: 35),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, los polipéptidos de la presente invención incluyen un polipéptido representado por la fórmula (I), en donde A⁴ es un residuo de aminoácido seleccionado de Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, un His, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp, sustituido o residuo X. Ejemplos de tales péptidos incluyen péptidos representados por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(3-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 36)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 37)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 9)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 8)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 7)

- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Arg-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 38)
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 39)
 Ac-Arg- ciclo [Cys-D-Ala-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 40)
 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 2)
 5 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 4)
 Ac-Arg- ciclo [Cys-D-Ala-Atc-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 41)
 Ac-Arg- ciclo [Cys-D-Ala-QAla-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 42)
 Ac-Arg- ciclo [Cys-D-Ala-sChp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 43) o
 Ac-Arg- ciclo [Cys-D-Ala-X-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEC ID NO: 44)
 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En modalidades de ejemplo, los polipéptidos de la presente invención incluyen un polipéptido representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

- Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 15)
 Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 14)
 15 Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH₂; (SEC ID NO: 45)
 Ac-Arg-ciclo[Glu-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH₂; (SEC ID NO: 26)
 Ac-Arg-ciclo[Glu-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH₂; (SEC ID NO: 27)
 Ac-Arg-ciclo[hCys-Aib-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 46)
 Ac-Arg-ciclo [hCys-Sar-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 47)
 20 Ac-Arg-ciclo [hCys-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 48)
 Ac-Arg-ciclo [hCys-D-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 49)
 Ac-Arg-ciclo [hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 50)
 Ac-Arg-ciclo [hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 51)
 Ac-Arg-ciclo [hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH₂; (SEC ID NO: 52)
 25 Ac-Arg-ciclo [D-Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH₂; (SEC ID NO: 53)
 Ac-Arg-ciclo [Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH₂; (SEC ID NO: 17)
 Ac-Arg-ciclo [Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH₂; (SEC ID NO: 54)
 Ac-Arg-ciclo [D-hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 55)
 Ac-Arg-ciclo [hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 20) o
 30 Ac-Arg-ciclo [hCys-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEC ID NO: 56)
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, los polipéptidos de la presente invención incluyen polipéptidos representados por la fórmula (I), en donde A³ es un residuo de aminoácido seleccionado

de Tle, Val, Leu, Ile, Cha, Pro, Ser, Thr, Lys, Arg, His, Phe, Gln, Sar, Gly, Asn, o Aib; y A⁴ es un residuo de aminoácido seleccionado de Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, un His, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp, sustituido o residuo X. Ejemplos de tales polipéptidos son los polipéptidos representados por cualquiera de las siguientes

5 fórmulas estructurales:

Ac-Arg-ciclo[Cys-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 57)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 11) o

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEC ID NO: 58)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En otra modalidad, los polipéptidos de la presente invención incluyen un polipéptido representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

Ac-TzAla-ciclo[Cys-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 59) o

Ac-Glu-ciclo[Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEC ID NO: 60)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra modalidad, los polipéptidos de la presente invención incluyen un polipéptido representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 37)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 8) o

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEC ID NO: 7)

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, los polipéptidos de la presente invención incluyen un polipéptido representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 61)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 62)

25 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 63) o

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEC ID NO: 10)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, los polipéptidos de la presente invención incluyen un polipéptido representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

30 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 64)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEC ID NO: 65) o

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEC ID NO: 66)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, los polipéptidos de la presente invención incluyen un polipéptido representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

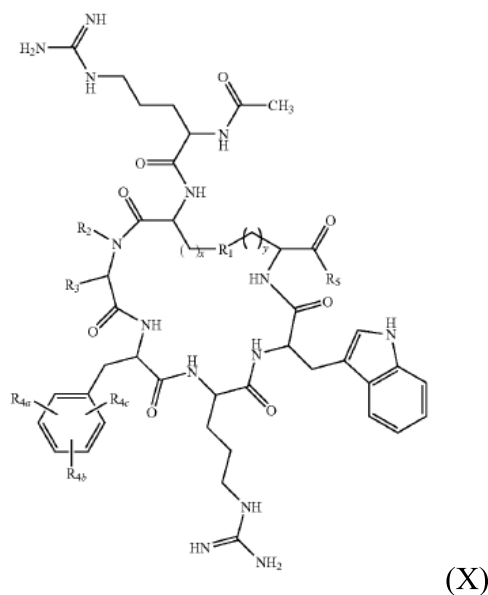
Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH; (SEC ID NO: 67)

Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH; (SEC ID NO: 68) o

5 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH, (SEC ID NO: 69)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad de ejemplo, un agonista de MC4R es un compuesto representado por la fórmula estructural (X):

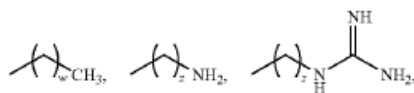


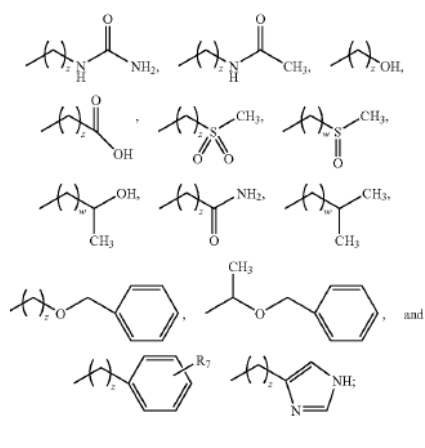
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En la fórmula estructural (X), los sustituyentes químicos se definen como sigue:

R_1 es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;

R_2 es $-\text{H}$, $-\text{CH}_2-$, o, R_2 , junto con R_3 , forma un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$;

15 R_3 es $-(\text{CH}_2)_2-$ si R_2 es $-\text{CH}_2-$, y en caso contrario R_3 se selecciona de





R_{4a}, R_{4b}, y R_{4c} se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, alquilo-halo(C₁-C₁₀), alquilo-dihalo(C₁-C₁₀), alquilo-trihalo(C₁-C₁₀), alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), alquilotio(C₁-C₁₀), arilo, ariloxi, nitro, nitrilo, sulfonamida, amino, hidroxilo, carboxi, y acoxicarbonilo. En una modalidad de ejemplo, R_{4a}, R_{4b}, y R_{4c} no es hidrógeno.

R₅ es -OH o -N(R_{6a})(R_{6b});

R_{6a} y R_{6b} son cada uno independientemente H o una cadena alquílica lineal, ramificada o cíclica de C₁ a C₄;

R₇ es -H o -C(O)-NH₂;

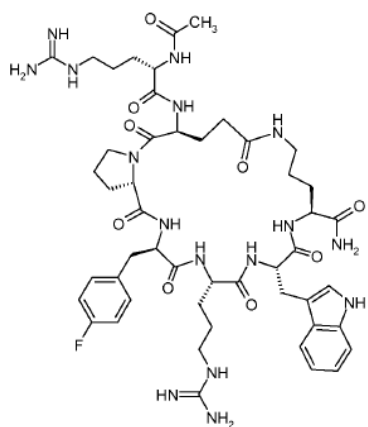
w es en cada caso independientemente 0 a 5;

x es 1 a 5;

y es 1 a 5;

z es en cada caso independientemente 1 a 5.

Un ejemplo de compuesto de fórmula estructural (X) es un péptido cíclico definido por la fórmula estructural (XI):



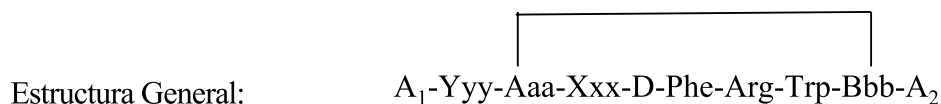
(XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

En una modalidad de ejemplo, el agonista de MC4R es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO: 140) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra modalidad de ejemplo, el agonista de MC4R es Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEC ID NO: 500) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el agonista del MC4R es un agonista descrito en el documento WO2014/144260 A1, incorporado aquí por referencia.

En una modalidad de ejemplo, el agonista MC4 es un compuesto representado por la Fórmula (XII):



Aaa, Bbb = Seleccionado de Cys, hCys, Pen; capaz de establecer un puente disulfuro
o
Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu capaz de establecer un puente lactam

Xxx = Asn, Gln, Ser, Thr

Yyy = Lys, Arg, D-Lys, D-Arg

A₁ = H, Ac

A₂ = OH, NH₂

En algunas modalidades, el agonista de MC4R se elige entre uno o más de los siguientes compuestos (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos):

- Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 1)
- Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 2)
- Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 3)
- Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 4)
- Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH₂ (SEC ID NO: 5)
- Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 6)

- H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 7)
H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 8)
Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 9)
H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 10)
5 Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 11)
H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 12)
Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 13)
Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 14)
H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 15)
10 H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 16)
Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 17)
H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 18)
Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 19)
H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 20)
15 Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 21)
H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 22)
H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 23)
Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 24)
H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 25)
20 Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 26)
H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 27)
Ac-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 28)
Ac-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 29)
H-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 30)
25 H-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 31)
Ac-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 32)
H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 33)
Ac-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 34)
H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 35)
30 Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 36)
H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 37)
H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 38)
Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 39)

- H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 40)
 Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO:41)
 H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO:42)
 Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 43)
 5 Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO:44)
 H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 45)
 H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 46)
 Ac-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 47)
 H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 48)
 10 Ac-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 49)
 H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 50)
 Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 51)
 H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 52)
 H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 53)
 15 Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 54)
 H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 55)
 Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 56)
 H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 57)
 Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 58)
 20 Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 59)
 H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 60)
 H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEC ID NO: 61)
 Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 62)
 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 63)
 25 Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 64) o
 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEC ID NO: 65).

- En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un agonista descrito en el documento WO2014/144260 o WO2017/059075, cada uno de los cuales se
 30 incorpora al presente documento por referencia. La administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéutica de un compuesto de la divulgación útil para practicar los métodos descritos en el presente documento,

puede ser continua, cada hora, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes o una vez cada dos meses, o algún otro régimen de dosificación intermitente.

5 Los ejemplos de administración de un compuesto o composición que comprende un compuesto o sal farmacéutica de un compuesto de la divulgación incluyen la administración periférica. Los ejemplos de administración periférica incluyen formas de administración oral, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, rectal, transdérmica o intranasal.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, la administración periférica puede incluir todas las formas de administración de un compuesto o una composición que comprenda un compuesto de la presente divulgación que excluye la administración intracraneal. Los ejemplos de administración periférica incluyen, pero no se limitan a, vías de administración orales, parenterales (p. ej., inyección intramuscular,
15 intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, liberación prolongada, implante de liberación lenta, depósito y similares), nasales, vaginales, rectales, sublinguales o tópicas, incluyendo aplicaciones de parches transdérmicos y similares.

La nomenclatura utilizada para definir los péptidos es la que se utiliza habitualmente en la técnica, en la que el grupo amino del N-terminal aparece a la
20 izquierda y el grupo carboxilo del C-terminal aparece a la derecha. Cuando el aminoácido tiene formas isoméricas D y L, es la forma L del aminoácido la que se representa, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Los compuestos de la divulgación útiles para la práctica de los métodos descritos en el presente documento pueden poseer uno o más centros quirales y, por tanto, existir
25 en varias formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos se incluyen en el ámbito de la presente divulgación. Los compuestos racémicos pueden separarse utilizando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral o resolverse para obtener enantiómeros individuales utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y
30 utilizarse para preparar los compuestos quirales de la divulgación.

Los compuestos aquí descritos pueden existir en una o más formas tautoméricas. Todos los tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la

presente divulgación. P. ej., una reivindicación de 2-hidroxipiridinilo también cubriría su forma tautomérica, α -piridonilo.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Asimismo, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas aquí se incorporan por referencia en su totalidad.

10 Composición farmacéutica/administración

De acuerdo con cualquier método o composición descrita en el presente documento, en las modalidades, se proporciona una dosis unitaria de un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida. En las modalidades, la dosis unitaria contiene 0,1-10 mg, p. ej., 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, o 10 mg del agonista de MC4R. En algunas modalidades, la dosis unitaria contiene aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 o 2 mg del agonista. En algunas modalidades, la dosis unitaria es adecuada para la inyección, p. ej., la inyección subcutánea. En algunas modalidades, la dosis unitaria se dispone en un dispositivo de administración adecuado para la inyección, p. ej., la inyección subcutánea. En algunas modalidades, la dosis unitaria se dispone en una jeringa adecuada para la inyección, p. ej., subcutánea, o en un inyector tipo pluma. Se describen inyectores tipo pluma ejemplares, p. ej., en los documentos US 8512297B2, US5688251A, US5820602A, US2014/0163526A1 y US5226895A, incorporados al presente documento por referencia.

En las modalidades, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida. En las modalidades, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida. Una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista puede variar en función de factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la

páginas 9-11). En las modalidades, la relación molar entre el agonista y el excipiente aniónico oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:10.

En las modalidades, el agonista de MC4R forma un complejo iónico con los otros componentes de la formulación y, p. ej., proporciona un perfil farmacocinético deseable para el agonista (p. ej., prolonga la duración de la acción del fármaco y/o minimiza los efectos adversos). En algunas modalidades, la formulación es una formulación de liberación sostenida. En las modalidades, la formulación proporciona fluctuaciones reducidas en la concentración del agonista después de la administración.

En otras modalidades, el agonista de MC4R puede prepararse como se describe en el documento WO 2019/099735, incorporado aquí por referencia. En las modalidades, el agonista de MC4R se prepara en una formulación que comprende un lípido diacílico neutro y/o un tocoferol; un fosfolípido; un alcohol; y opcionalmente, un disolvente polar, p. ej., un tampón, que comprende opcionalmente un antioxidante. En una modalidad, el diácido lipídico neutro comprende dioleato de glicerol (GDO). En una modalidad, el fosfolípido comprende fosfatidilcolina (p. ej., fosfatidilcolina de soja). En una modalidad, el alcohol comprende etanol. En una modalidad, la formulación es una formulación inyectable.

Un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., la setmelanotida, puede administrarse a un sujeto, p. ej., un sujeto humano, mediante diversos métodos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden estar especialmente formuladas para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: administración oral, p. ej., empapadores (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, p. ej., los destinados a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; administración parenteral, p. ej., mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, p. ej., una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, p. ej., en forma de crema, pomada o parche de liberación controlada o aerosol aplicado a la piel, los pulmones o la cavidad oral; por vía intravaginal o intrarectal, p. ej., en forma de pesario, crema o espuma; por vía sublingual; por vía ocular; por vía transdérmica; o por vía nasal, pulmonar y/o en otras superficies mucosas. En algunos casos, la vía de administración es una de las siguientes: inyección o infusión intravenosa, inyección subcutánea o inyección intramuscular. En algunos casos, la vía de administración es la inyección subcutánea.

En las modalidades, las composiciones farmacéuticas, p. ej., que comprenden un agonista de MC4R descrito en el presente documento, pueden administrarse con dispositivos médicos. P. ej., las composiciones que comprenden el agonista pueden administrarse con un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, como los
5 dispositivos divulgados en las Pat. U.S. No. 5,399,163, 5,383,851, 5,312,335, 5,064,413, 4,941,880, 4,790,824 o 4,596,556. Los ejemplos de implantes y módulos incluyen: Pat. U.S. No. 4,487,603, que divulga una bomba de microinfusión implantable para dispensar medicamentos a un ritmo controlado; Pat. U.S. No. 4,486,194, que divulga un dispositivo terapéutico para administrar medicamentos a través de la piel; Pat. U.S. No. 4,447,233,
10 que divulga una bomba de infusión de medicamentos para administrar medicamentos a una tasa de infusión precisa; Pat. U.S. No. 4,447,224, que divulga un aparato de infusión implantable de flujo variable para la administración continua de medicamentos; Pat. U.S. No. 4,439,196, que divulga un sistema de administración de fármacos osmóticos con compartimentos multicámara; y Pat. U.S. No. 4,475,196, que divulga un sistema de
15 administración de fármacos osmóticos. También pueden utilizarse otros implantes, sistemas de administración y módulos de este tipo.

En algunas modalidades, puede indicarse la administración continua, p. ej., mediante una bomba subcutánea. En las modalidades, el agonista se administra mediante una jeringa (p. ej., una jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de
20 inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (p. ej., una bomba de infusión implantable) o un sistema de administración osmótica.

En modalidades, el agonista se administra en una dosis unitaria, p. ej., que comprende de 0,1 a 10 mg, p. ej., 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, o 10 mg
25 del agonista, p. ej., por vía subcutánea.

En las modalidades, el agonista de MC4R se administra en bolo a una dosis de entre 0,1- 10 mg, p. ej., 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, o 10 mg del agonista de MC4R, p. ej., por vía subcutánea.

30 En las modalidades, el agonista de MC4R se administra de forma continua, p. ej., a través de una bomba, p. ej., subcutánea.

En algunas modalidades, el agonista de MC4R, p. ej., una dosis unitaria del agonista de MC4R, se dispone dentro de un dispositivo de administración, p. ej., una

jeringa (p. ej., una jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (p. ej., una bomba de infusión implantable) o un sistema de administración osmótica.

5 En las modalidades, se administra una dosis diaria del agonista de MC4R, p. ej., por vía subcutánea, a un sujeto. En las modalidades, la dosis diaria del agonista de MC4R es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, p. ej., 0,1-0,2, 0,2-0,4, 0,4-0,6, 0,6-0,8, 0,8-1, 1-1,2, 1,2-1,5, 1,5-2, 2-2,5, 2,5-3, 3-3,5, 3,5-4, 4-4,5, 4,5-5, 5-5,5, 5,5-6, 6-6,5, 6,5-7, 7-7,5, 7,5-8, 8-8,5, 8,5-9, 9-9,5, 9,5-10 mg, p. ej., administrados por vía subcutánea.

10 En las modalidades, el agonista de MC4R, p. ej., setmelanotida, se administra, p. ej., a través de una o múltiples administraciones, durante un período de al menos 3 semanas, p. ej., al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40 semanas o más, o al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 9, 10, 11, o 12 meses o más, o al menos 1, 2, 3, 4 años o
15 más. En las modalidades en las que se proporcionan múltiples administraciones del agonista de MC4R, el intervalo de tiempo entre dos de las administraciones es de al menos 6 horas, p. ej., 6 h, 12 h, 24 h, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, o más. En las modalidades, el intervalo entre dos administraciones cualesquiera es de 1 día.

20

Kits

Un agonista de MC4R descrito en el presente documento, p. ej., setmelanotida, puede proporcionarse en un kit. El kit puede incluir un agonista de MC4R descrito en el presente documento y, opcionalmente, un recipiente, un portador farmacéuticamente
25 aceptable y/o material informativo. El material informativo puede ser descriptivo, instructivo, de marketing o de otro tipo que se relacione con los métodos descritos en el presente documento y/o el uso del agonista de MC4R para los métodos descritos en el presente documento.

El material informativo de los kits no está limitado en su forma. En una
30 modalidad, el material informativo puede incluir información sobre la producción del agonista de MC4R, las propiedades físicas del agonista de MC4R, la concentración, la fecha de caducidad, la información sobre el lote o el lugar de producción, etc. En una modalidad, el material informativo se refiere a los métodos de administración del agonista

de MC4R, p. ej., por una vía de administración descrita en el presente documento y/o a una dosis y/o programa de dosificación descrito en el presente documento.

En una modalidad, el material informativo puede incluir instrucciones para administrar un agonista de MC4R descrito en el presente documento de una manera adecuada para realizar los métodos descritos en el presente documento, p. ej., en una dosis, forma de dosificación o modo de administración adecuados (p. ej., una dosis, forma de dosificación o modo de administración descritos en el presente documento). En otra modalidad, el material informativo puede incluir instrucciones para administrar un agonista de MC4R a un sujeto adecuado, p. ej., un humano, p. ej., un humano obeso, p. ej., severamente obeso, p. ej., que tenga una enfermedad o trastorno asociado con un gen de la Tabla 1.

El material informativo de los kits no está limitado en su forma. En muchos casos, el material informativo, p. ej., las instrucciones, se proporciona en material impreso, p. ej., un texto impreso, un dibujo y/o una fotografía, p. ej., una etiqueta o una hoja impresa. Sin embargo, el material informativo también puede proporcionarse en otros formatos, como Braille, material legible por ordenador, grabación de vídeo o grabación de audio. En otra modalidad, el material informativo del kit es información de contacto, p. ej., una dirección física, una dirección de correo electrónico, un sitio web o un número de teléfono, donde un usuario del kit puede obtener información sustantiva sobre un agonista de MC4R descrito en el presente documento y/o su uso en los métodos descritos en el presente documento. El material informativo también puede proporcionarse en cualquier combinación de formatos.

Además de un agonista de MC4R, la composición del kit puede incluir otros ingredientes, como un tensioactivo, un lioprotector o estabilizador, un antioxidante, un agente antibacteriano, un agente de volumen, un agente quelante, un gas inerte, un agente de tonicidad y/o un agente de viscosidad, un disolvente o tampón, un estabilizador, un conservante, un portador farmacéuticamente aceptable y/o un segundo agente para tratar una afección o trastorno descrito en el presente documento. Alternativamente, los otros ingredientes pueden incluirse en el kit, pero en composiciones o envases diferentes al agonista de MC4R descrito en el presente documento.

En algunas modalidades, un componente del kit se almacena en un vial sellado, p. ej., con un cierre de goma o silicona (p. ej., un cierre de polibutadieno o poliisopreno). En algunas modalidades, un componente del kit se almacena en condiciones inertes (p. ej.,

bajo nitrógeno u otro gas inerte como el argón). En algunas modalidades, un componente del kit se almacena en condiciones anhidras (p. ej., con un desecante). En algunas modalidades, un componente del kit se almacena en un recipiente que bloquea la luz, como un vial ámbar.

- 5 Un agonista de MC4R descrito en el presente documento puede proporcionarse en cualquier forma, p. ej., líquida, congelada, seca o liofilizada. Se prefiere que una composición que incluya el agonista de MC4R descrito en el presente documento sea sustancialmente pura y/o estéril. Cuando un agonista de MC4R descrito en el presente documento, como la setmelanotida, se proporciona en una solución líquida, la solución
- 10 líquida es preferiblemente una solución acuosa, siendo preferible una solución acuosa estéril. En una modalidad, el agonista de MC4R se suministra con un diluyente o instrucciones para su dilución. El diluyente puede incluir, p. ej., una sal o solución salina, p. ej., una solución de cloruro de sodio que tenga un pH entre 6 y 9, solución de inyección de Ringer lactato, D5W, o PLASMA-LYTE A Injection pH 7.4® (Baxter, Deerfield, IL).
- 15 El kit puede incluir uno o más recipientes para la composición que contiene un agonista de MC4R descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el kit contiene contenedores, divisores o compartimentos separados para la composición y el material informativo. P. ej., la composición puede estar contenida en un frasco, un vial, una bolsa de mezclas intravenosas, un equipo de infusión intravenosa, un equipo de
- 20 infusión o una jeringa (p. ej., una jeringa precargada), y el material informativo puede estar contenido en una funda o paquete de plástico. En otras modalidades, los elementos separados del kit están contenidos en un único recipiente no dividido. P. ej., la composición está contenida en un frasco, vial o jeringa que lleva adherido el material informativo en forma de etiqueta. En algunas modalidades, la composición está contenida
- 25 en un dispositivo inyector, p. ej., un inyector tipo bolígrafo. Los contenedores de los kits pueden ser herméticos o impermeables (p. ej., impermeables a los cambios de humedad o a la evaporación).

MODALIDADES ENUMERADAS

- 30
1. Un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un sujeto que comprende administrar al sujeto un agonista del receptor de melanocortina-4

(MC4R), en el que la enfermedad, el trastorno o la afección están relacionados con un gen agonizable de la vía MC4R.

2. El método de la modalidad 1, en el que el gen agonizable de la vía MC4R se
5 selecciona de ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1,
TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4,
ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT,
CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300,
FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15,
10 KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT,
PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB,
TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1,
PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F,
SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, TRPC5, PHIP y MeCP2.
15
3. El método de cualquiera de las modalidades 1-2, en el que la enfermedad,
trastorno o condición se caracteriza por una mutación (p. ej., una mutación de sustitución,
una mutación de delección o un polimorfismo) en el gen agonizable de la vía MC4R.
- 20 4. El método de la modalidad 3, en el que el sujeto es homocigoto o heterocigoto
para la mutación en el gen agonizable de la vía MC4R.
5. El método de cualquiera de las modalidades 3-4, en el que el sujeto es o se
identifica como un portador heterocigoto de la(s) mutación(es), p. ej., teniendo un alelo
25 funcional y un alelo no funcional del gen agonizable de la vía MC4R.
6. El método de cualquiera de las modalidades 3-4, en el que el sujeto es o se
identifica como un portador heterocigoto compuesto de la(s) mutación(es), p. ej., teniendo
dos alelos no funcionales distintos, p. ej., teniendo el gen agonizable de la vía MC4R.
30
7. El método de cualquiera de las modalidades 3-4, en el que el sujeto es o se
identifica como un portador homocigoto de la(s) mutación(es), p. ej., teniendo un
genotipo homocigoto nulo del gen agonizable de la vía MC4R.

8. El método de cualquiera de las modalidades 2-7, en el que el gen agonizable de la vía MC4R se selecciona de RAI1 y SRC.
- 5 9. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección se caracteriza por una pluralidad de mutaciones (p. ej., al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones) en el gen agonizable de la vía MC4R.
- 10 10. El método de la modalidad 9, en el que la pluralidad de genes agonizables de la vía MC4R comprende RAI1 y SRC.
11. El método de cualquiera de las modalidades 9-10, en el que la pluralidad de genes agonizables de la vía MC4R comprende además SHH2.
- 15 12. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección se caracteriza por la modulación (p. ej., la regulación ascendente o la regulación descendente) del gen agonizable de la vía MC4R.
- 20 13. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome de Alstrom, el síndrome de Prader Willi, la obesidad hipotalámica o el síndrome de Smith-Magenis.
- 25 14. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome de Alstrom, el síndrome de Prader Willi o el síndrome de Smith-Magenis.
15. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Bardet-Biedl.
- 30 16. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Alstrom.

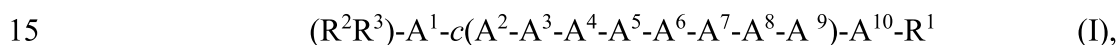
17. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Prader Willi.

18. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Smith-Magenis.

19. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende la obesidad hipotalámica.

20. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que un síntoma de la enfermedad, el trastorno o la afección comprende obesidad o hiperfagia.

21. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de MC4R tiene la estructura de la fórmula (I):



en donde:

A^1 es Acc, $HN-(CH_2)_m-C(O)$, aminoácido L o D, o está suprimido;

A^2 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu;

A^3 es Gly, Ala, β -Ala, Gaba, Aib, aminoácido D o está suprimido;

20 A^4 es His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi o $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$;

A^5 es D-Phe, Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$ o

D-(Et)Tyr;

A^6 es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;

A^7 es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal o D-Bip;

25 A^8 es Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, $HN-(CH_2)_s-C(O)$ o está suprimido;

A^9 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys;

A^{10} es Acc, $HN-(CH_2)_t-C(O)$, aminoácido L o D, o está suprimido;

R^1 es OH o NH_2 ;

30 cada uno de R^2 y R^3 es, independientemente para cada ocurrencia, seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo(C_1-C_{30}), heteroalquilo(C_1-C_{30}), acilo(C_1-C_{30}), alquenilo(C_2-C_{30}), alquinilo(C_2-C_{30}), arilalquilo(C_1-C_{30}), arilacilo(C_1-C_{30}), alquilo(C_1-C_{30}) sustituido, heteroalquilo(C_1-C_{30}) sustituido, acilo(C_1-C_{30}) sustituido, alquenilo(C_2-C_{30})

sustituido, alquinilo(C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido y arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido.

5 cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente para cada ocurrencia, H, alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alquenilo(C₂-C₄₀), alquinilo(C₂-C₄₀), arilalquilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, acilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₄₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo(C₁-C₄₀) o C(NH) NH₂;

m es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

10 n es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4 o 5;

s es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

t es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

X', X², X³, X⁴ y X⁸ son cada uno, independientemente para cada ocurrencia, H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₁₀), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, alquenilo(C₂₋₁₀), alquenilo(C₂₋₁₀) sustituido, alquinilo(C₂₋₁₀), alquinilo(C₂₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN.

22. El método de la modalidad 21, en el que A¹ se selecciona de Lys, D-Lys, Arg y D-Arg.

20

23. El método de cualquiera de las modalidades 21-22, en el que A² y A⁹ se seleccionan cada uno de forma independiente de Cys, hCys y Pen.

24. El método de cualquiera de las modalidades 21-23, en el que A³ se selecciona de Ala o D-Ala.

25

25. El método de cualquiera de las modalidades 21-24, en el que A⁴ se selecciona de His y D-His.

30 26. El método de cualquiera de las modalidades 21-25, en el que A⁵ se selecciona de Phe, D-Phe, D-1-Nal y D-2-Nal.

27. El método de cualquiera de las modalidades 21-26, en el que A⁶ es Arg.

28. El método de cualquiera de las modalidades 21-27, en el que A⁷ es Trp.
29. El método de cualquiera de las modalidades 21-28, en el que A⁸ y/o A¹⁰ está
5 suprimido.
30. El método de cualquiera de las modalidades 21-29, en el que R¹ es NH₂.
31. El método de cualquiera de las modalidades 21-30, en el que uno de R² y R³ es
10 independientemente hidrógeno y el otro de R² y R³ es independiente acilo(C₁-C₃₀) (p. ej., acetilo).
32. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de MC4R es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140).
- 15 33. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de MC4R se selecciona de:
- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(3-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 36)
- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 37)
- 20 Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 9)
- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 8)
- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 7)
- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Arg-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 38)
- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 39)
- 25 Ac-Arg-ciclo [Cys-D-Ala-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 40)
- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 2)
- Ac-Arg-ciclo[Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 4)
- Ac-Arg-ciclo [Cys-D-Ala-Atc-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 41)
- Ac-Arg-ciclo [Cys-D-Ala-QAla-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 42)
- 30 Ac-Arg-ciclo [Cys-D-Ala-sChp-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 43)
- Ac-Arg-ciclo [Cys-D-Ala-X-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 44)
- Ac-Arg-ciclo[hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 15)
- Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 14)

- Ac-Arg-ciclo[hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH₂; (SEQ ID NO: 45)
- Ac-Arg-ciclo[Glu-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH₂; (SEQ ID NO: 26)
- Ac-Arg-ciclo[Glu-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr]-NH₂; (SEQ ID NO: 27)
- Ac-Arg-ciclo[hCys-Aib-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 46)
- 5 Ac-Arg-ciclo [hCys-Sar-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 47)
- Ac-Arg-ciclo [hCys-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 48)
- Ac-Arg-ciclo [hCys-D-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 49)
- Ac-Arg-ciclo [hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 50)
- Ac-Arg-ciclo [hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 51)
- 10 Ac-Arg-ciclo [hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen]-NH₂; (SEQ ID NO: 52)
- Ac-Arg-ciclo [D-Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH₂; (SEQ ID NO: 53)
- Ac-Arg-ciclo [Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH₂; (SEQ ID NO: 17)
- Ac-Arg-ciclo [Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH₂; (SEQ ID NO: 54)
- Ac-Arg-ciclo [D-hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 55)
- 15 Ac-Arg-ciclo [hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; (SEQ ID NO: 20) o
- Ac-Arg-ciclo [hCys-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, (SEQ ID NO: 56)
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
34. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de
- 20 MC4R se formula como una composición farmacéutica.
35. El método de la modalidad 34, en el que la composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 36. El método de cualquiera de las modalidades 34-35, en el que la composición farmacéutica comprende un polietilenglicol (p. ej., un polietilenglicol modificado, p. ej., mPEG-DSPE, p. ej., mPEG-2000-DSPE).
37. El método de cualquiera de las modalidades 34-36, en el que la composición
- 30 farmacéutica comprende un lípido neutro, un fosfolípido o un alcohol.
38. El método de la modalidad 37, en el que el lípido neutro comprende un diacilglicerol (p. ej., dioleato de glicerol (GDO)).

39. El método de cualquiera de las modalidades 30-31, en el que el fosfolípido comprende fosfatidilcolina (p. ej., fosfatidilcolina de soja).
- 5 40. El método de cualquiera de las modalidades 30-32, en el que el alcohol comprende etanol.
41. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de MC4R se formula como una forma de dosificación unitaria.
- 10 42. El método de la modalidad 41, en el que la dosificación del agonista de MC4R está entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg.
43. El método de cualquiera de las modalidades 41-42, en el que la dosificación del agonista de MC4R está entre aproximadamente 1 mg y 20 mg.
- 15 44. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de MC4R se administra diariamente, semanalmente o mensualmente.
- 20 45. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de MC4R se administra 1, 2 o 3 veces al día.
46. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de MC4R se administra 1, 2, 3 veces por semana.
- 25 47. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende administrar el agonista en una dosis unitaria adecuada para inyección, p. ej., inyección subcutánea, al sujeto.
- 30 48. El método de cualquiera de las modalidades 41-47, en el que la forma de dosificación unitaria está dispuesta dentro de un dispositivo de administración, p. ej., una jeringa (p. ej., una jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de

inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (p. ej., bomba de infusión implantable) o un sistema de administración osmótica.

49. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de MC4R se administra por vía subcutánea, p. ej., por inyección subcutánea.

50. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el agonista de MC4R se administra diariamente durante un período de al menos 3 semanas, p. ej., al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 semanas o más, o al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses o más, o al menos 1, 2, 3, 4 años o más.

51. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el sujeto es obeso, p. ej., gravemente obeso.

15

52. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el sujeto tiene una obesidad severa de inicio temprano.

53. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el sujeto es hiperfágico.

20

54. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² (p. ej., ≥ 25 , 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m² o superior) antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

25

55. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² (p. ej., ≥ 36 , 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m² o superior) antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

30

56. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg/m² (p. ej., ≥ 41 , 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m² o superior) antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

57. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el sujeto ha fallado en una o más terapias anteriores, p. ej., ejercicio, dieta o terapias conductuales, antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

58. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el sujeto tiene un peso corporal menor después de la administración del agonista de MC4R que antes de la administración del agonista de MC4R.

59. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la administración del agonista de MC4R produce una reducción de peso en el sujeto en comparación con el peso del sujeto antes del tratamiento de aproximadamente 1 kg a 3 kg después de 1 semana de tratamiento, o de aproximadamente 1 kg a 6 kg después de 2 semanas de tratamiento, o de aproximadamente 2 kg a 12 kg después de 4 semanas de tratamiento, o de aproximadamente 4 kg a 24 kg después de 8 semanas de tratamiento, o de aproximadamente 8 kg a 48 kg después de 16 semanas de tratamiento.

60. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la administración del agonista de MC4R produce una pérdida de peso en el sujeto a una tasa de aproximadamente 1-2 kg/semana, p. ej., aproximadamente 2 kg/semana, p. ej., durante un período de 1-2 semanas de tratamiento o más, 2-4 semanas de tratamiento o más, 4-8 semanas de tratamiento o más, 8-16 semanas de tratamiento o más, 16-32 semanas o más, o 32-64 semanas o más.

61. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la administración del agonista de MC4R produce una reducción del nivel de hambre (p. ej., una puntuación menor en la escala de hambre de Likert, p. ej., una puntuación menor en al menos 1, 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 puntos) en el sujeto en comparación con el nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento, p. ej., que el hambre desaparezca (p. ej., una puntuación de 0 en la escala de hambre de Likert) en el sujeto, p. ej., tras 1-2 semanas de tratamiento o más, 2-4 semanas de tratamiento o más, 4-8 semanas de tratamiento o más, o 8-16 semanas de
5 tratamiento o más.

62. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la administración del agonista de MC4R da como resultado una disminución no detectable/significativa del gasto energético en reposo (GER) en el sujeto, p. ej., durante un periodo de 24 horas, una
10 semana, o 30 días o más, p. ej., en comparación con un GER de control (p. ej., el GER del sujeto antes del tratamiento o un GER predeterminado, p. ej., en sujetos con un IMC similar antes del tratamiento, p. ej., cuando se expresa como GER por kg de masa corporal magra).

63. El método de la modalidad 62, en el que la administración del agonista de MC4R produce un aumento del gasto energético en reposo (GER) en el sujeto, p. ej., durante un periodo de 24 horas, una semana o 30 días, o más tiempo, p. ej., en comparación con un GER de control (p. ej., el GER en el sujeto antes del tratamiento o comparado con un GER predeterminado, p. ej., en sujetos con un IMC similar antes del tratamiento, cuando
20 se expresa como GER por kg de masa corporal magra, p. ej., después de haber alcanzado un nivel similar de pérdida de peso mediante el ayuno).

64. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la administración del agonista de MC4R produce una reducción de la ingesta de alimentos por parte del
25 sujeto en comparación con un control (p. ej., la ingesta de alimentos del sujeto antes del tratamiento), p. ej., en el que la ingesta de alimentos es la ingesta diaria de alimentos o la ingesta de alimentos durante un período de 24 horas o una semana.

65. El método de la modalidad 64, en el que la administración del agonista de MC4R produce una reducción de la ingesta de alimentos de al menos 100 kilocalorías, p. ej., al
30 menos 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 1000 kilocalorías o más, en comparación con un control (p. ej., la ingesta de alimentos del sujeto antes del tratamiento o un nivel de ingesta de alimentos

predeterminado), p. ej., cuando la ingesta de alimentos es la ingesta diaria de alimentos o la ingesta durante un período de 24 horas o una semana.

5 66. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la administración del agonista de MC4R produce una reducción del perímetro de la cintura del sujeto en comparación con un control (p. ej., el perímetro de la cintura del sujeto antes del tratamiento), medido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

10 67. El método de la modalidad 66, en el que la administración del agonista de MC4R produce una reducción del perímetro de la cintura de al menos 2 cm (p. ej., al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 cm o más) en el sujeto en comparación con un control (p. ej., el perímetro de la cintura del sujeto antes del tratamiento), medido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

15

68. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la administración del agonista de MC4R produce un aumento no detectable de la presión arterial (p. ej., la presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento

20

69. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la administración del agonista de MC4R produce una reducción de la presión arterial (p. ej., la presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento

25

70. El método de la modalidad 69, en el que la administración del agonista de MC4R produce una reducción de la sangre sistólica del sujeto de al menos 3 mmHg (p. ej., al menos 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento

30

71. El método de la reivindicación 70, en el que la que la administración del agonista de MC4R produce una reducción de la presión arterial diastólica del sujeto de al menos 4 mmHg (p. ej., al menos 4, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10 mmHg o más) en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, medida 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

72. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que la que la administración del agonista de MC4R produce una reducción del hambre en el sujeto en comparación con el hambre del sujeto antes del tratamiento, determinada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

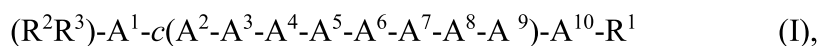
73. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en el que el sujeto es un mamífero, p. ej., un ser humano.

74. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende adquirir conocimiento del genotipo del sujeto, p. ej., adquirir conocimiento del genotipo del gen agonizable de la vía MC4R.

75. El método de la modalidad 74, en el que el agonista de MC4R se administra en respuesta a la detección de una secuencia predeterminada, p. ej., una mutación, en el gen agonizable de la vía MC4R.

76. Un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una condición en un sujeto que lo necesite, que comprende:

administrar un agonista del receptor de melanocortina-4 (MC4R) que tenga una estructura de la Fórmula (I):



en donde:

A^1 es Acc, $HN-(CH_2)_m-C(O)$, aminoácido L o D, o está suprimido;

A^2 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu;

A^3 es Gly, Ala, β -Ala, Gaba, Aib, aminoácido D o está suprimido;

A^4 es His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi o $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$;

A⁵ es D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, L-Phe o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴ R⁵))-C(O);

A⁷ es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal o D-Bip;

5 A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O) o está suprimido;

A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys;

A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_t-C(O), aminoácido L o D, o está suprimido;

R¹ es OH o NH₂;

10 cada uno de R² y R³ es, independientemente para cada ocurrencia, seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alquenilo(C₂-C₃₀), alquinilo(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido y arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido.

15 cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente para cada ocurrencia, H, alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alquenilo(C₂-C₄₀), alquinilo(C₂-C₄₀), arilalquilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, acilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₄₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo(C₁-C₄₀) o C(NH) NH₂;

m es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4 o 5;

s es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

25 t es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

X', X², X³, X⁴ y X⁸ son cada uno, independientemente para cada ocurrencia, H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₁₀), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, alquenilo(C₂₋₁₀), alquenilo(C₂₋₁₀) sustituido, alquinilo(C₂₋₁₀), alquinilo(C₂₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN,

30 en el que el sujeto tiene una mutación en un gen seleccionado de ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP,

CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, 5 TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, TRPC5, PHIP y MeCP2.

10 77. Un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un sujeto que comprende administrar al sujeto un agonista del receptor de melanocortina-4 (MC4R), en el que la enfermedad, el trastorno o la afección están relacionados con un gen agonizable del receptor de melanocortina-4 (MC4R).

15 78. El método de la modalidad 77, en el que la mutación de PCSK1 es N221D.

79. Una composición para uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección en un sujeto que comprende administrar al sujeto un agonista del receptor de melanocortina-4 (MC4R), en el que la enfermedad, el trastorno o la afección están relacionados con un gen agonizable de la vía MC4R.

20 80. La composición para uso de la modalidad 80, en la que el agonista de MC4R es un compuesto descrito en el presente documento.

25 81. La composición para uso de las modalidades 80-81, en la que el gen agonizable de la vía MC4R es un gen descrito en el presente documento.

EJEMPLOS

30 **Ejemplo 1: Estudio abierto para evaluar la seguridad y eficacia de la setmelanotida en sujetos con obesidad hipotalámica**

Propósito

Este ejemplo describe un estudio de fase 2 que busca evaluar el cambio en el peso corporal, en respuesta a la setmelanotida administrada por vía subcutánea (SC) diariamente en pacientes con obesidad hipotalámica (OH). Los objetivos adicionales de este estudio incluyen la evaluación de los cambios en los parámetros del peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de la cintura y el hambre en respuesta a la setmelanotida en pacientes con OH y evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la setmelanotida en pacientes con OH. Además, este estudio pretende evaluar los cambios en el peso y el IMC en pacientes de diferentes grupos de edad y los cambios en los parámetros metabólicos tras el tratamiento con setmelanotida.

10 Fármaco de estudio en investigación

La setmelanotida, 10 mg/mL en una solución inyectable estéril, se suministrará a razón de 1,0; 2,0; 3,0 mg QD para los pacientes de 6 a <16 años de edad, y de 2,0 a 3,0 mg QD para los pacientes ≥ 16 años de edad.

Criterios de valoración primarios

- 15 El criterio de valoración principal de este estudio es identificar una proporción de pacientes con una reducción ≥ 5 % del IMC, con respecto al valor inicial tras 16 semanas de tratamiento con setmelanotida, en comparación con un control histórico de <5 % en esta población de pacientes.

Criterios de valoración secundarios

- 20 Los criterios de valoración secundarios incluyen la determinación de:
- Proporción compuesta de pacientes de edades comprendidas entre ≥ 6 y <18 años con una reducción $\geq 0,2$ de la puntuación Z del IMC y pacientes de edad ≥ 18 años con una reducción del 5 % del peso corporal con respecto al valor inicial tras 16 semanas de setmelanotida.
 - 25 • Proporción de pacientes de edades comprendidas entre ≥ 6 y <18 años con una reducción $\geq 0,2$ de la puntuación Z del IMC con respecto al valor inicial tras 16 semanas de setmelanotida.
 - Proporción de pacientes de edad ≥ 18 años con una reducción ≥ 5 % del peso corporal con respecto al valor inicial tras 16 semanas de setmelanotida.
 - 30 • Cambio respecto al valor inicial en el perímetro de la cintura en pacientes de edad ≥ 18 años tras 16 semanas de tratamiento con setmelanotida.

- Cambio en el hambre en respuesta a 16 semanas de tratamiento con setmelanotida, medido por el cambio desde el inicio del estudio en las puntuaciones diarias y globales de hambre.
- La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron mediante la frecuencia y la gravedad de los EA, los signos vitales y evaluaciones de laboratorio.
- Cambios en los parámetros metabólicos con respecto a los valores iniciales tras el tratamiento con setmelanotida, incluyendo la glucosa en ayunas, la HbA1c, los perfiles lipídicos (total, lipoproteínas de alta densidad [HDL] y lipoproteína de baja densidad [LDL] - colesterol, triglicéridos).
- Proporción de pacientes, independientemente de la edad, con una pérdida de peso corporal $\geq 5\%$ con respecto al valor inicial tras 16 semanas de tratamiento con setmelanotida en comparación con un control histórico de $<5\%$ en este paciente población.
- Cambio en el IMC, el peso y el perímetro de la cintura, independientemente de la edad, tras 16 semanas de tratamiento con setmelanotida.
- Cambio desde el punto de partida en la puntuación Z del IMC en los pacientes de 6 a 12 años y en los de 6 a <18 años.

Justificación del diseño del estudio

Este estudio describe una prueba de concepto de Fase 2, multicéntrica y abierta, diseñada para evaluar el efecto de la setmelanotida en la pérdida de peso, dentro de una población afectada por la OH. Está previsto inscribir a unos 15 pacientes de entre 6 y 40 años de edad, inclusive, en aproximadamente 3-5 centros clínicos de los Estados Unidos (EE. UU.). La setmelanotida se está evaluando como un tratamiento potencial para la obesidad en poblaciones raras inducidas mecánicamente con lesión hipotalámica y obesidad subsiguiente. El diseño abierto está respaldado por los convincentes resultados de eficacia de anteriores estudios pivotaes en pacientes con obesidad por deficiencia de POMC y LEPR, que demuestran que la setmelanotida induce una pérdida de peso rápida y sostenida, significativa y clínicamente significativa, acompañada de una reducción estadísticamente significativa del hambre en estas poblaciones de pacientes.

30 *Periodo de cribado*

Luego de dar su consentimiento informado, los pacientes entrarán en el Periodo de Cribado, durante el cual se evaluará su elegibilidad y se completarán todos los procedimientos de evaluación.

Período de tratamiento

Los pacientes que se consideren aptos, según las evaluaciones de cribado, volverán a la clínica, para la visita inicial (visita 2) y recibir la primera dosis de setmelanotida. La dosis inicial de setmelanotida depende de la edad del paciente; sin embargo, para todos los

5 pacientes, la dosis de setmelanotida se titulará hasta una dosis final de 3,0 mg/día (fase de titulación inicial), como sigue:

Pacientes de 6 a <16 años, inclusive

- Desde el Inicio del Estudio (Día 1; Visita 2) hasta aproximadamente el Día 14, los pacientes reciben setmelanotida 1,0 mg/día.
- 10 • A partir del Día 15 y hasta el 28 aproximadamente, los pacientes recibirán setmelanotida 2,0 mg/día.

El personal del centro de estudios se pondrá en contacto con los pacientes/cuidadores el día 15, para asegurarse de que la titulación de la dosis se haya llevado a cabo, y para documentar cualquier EA.

- 15 • A partir de aproximadamente el Día 29 (visita 3), los pacientes recibirán setmelanotida 3,0 mg/día; los pacientes seguirán recibiendo setmelanotida 3,0 mg/día durante 12 semanas.

Pacientes de edad ≥ 16 años, inclusive

- 20 • Desde el Inicio del Estudio (Día 1; Visita 2) hasta aproximadamente el Día 14, los pacientes reciben setmelanotida 2,0 mg/día.
- A partir del Día 15, aproximadamente, los pacientes recibirán setmelanotida 3,0 mg/día; Los pacientes seguirán recibiendo setmelanotida 3,0 mg/día durante 14 semanas.

- El personal del centro de estudios se pondrá en contacto con los pacientes/cuidadores el día 15 para asegurarse de que la titulación de la dosis se ha llevado a cabo y para
- 25 documentar cualquier evento adverso.

- Los pacientes volverán al centro del estudio para las Visitas 3, 4 y 5 (Semanas 4, 8 y 12, respectivamente), y cada una de estas visitas se realizará con un intervalo de aproximadamente 4 semanas. Todos los pacientes volverán al centro del estudio en la semana 16 (visita 6) y recibirán la última inyección de setmelanotida. Los criterios de
- 30 valoración del estudio se analizan en la visita 6. Una vez completada la Visita 6, la participación en el presente estudio concluirá de una de las dos maneras siguientes:

- Los pacientes que cumplan el criterio de valoración primario pueden ser elegidos para ser inscritos en un estudio de extensión bajo cuyos auspicios el paciente seguirá recibiendo setmelanotida.

- Los pacientes que no cumplan el criterio de valoración principal o que decidan no continuar con setmelanotida, deben suspender la setmelanotida en la visita 6 y volver para una Visita de Fin del Estudio (FDE) (Visita 7) 4 semanas después para una revisión final de seguridad bajo los auspicios del actual estudio.

Criterios de inclusión

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios para poder participar en el estudio:

1. El paciente tiene evidencia documentada de OH, incluyendo:
 - a. Evidencia reciente (dentro de los 8 meses anteriores al Cribado) de lesión hipotalámica en una resonancia magnética (RMN); y
 - b. Diagnóstico de craneofaringioma u otro tumor cerebral no maligno que afecte a la región hipotalámica; y
 - c. Se ha sometido a cirugía, o quimioterapia, o radiación ≥ 6 meses y ≤ 15 años antes del cribado.
2. El paciente tiene lesiones hipotalámicas unilaterales (al menos 6 pacientes) o lesiones hipotalámicas bilaterales (al menos 7 pacientes), según la evaluación de la RMN.
3. Edad de 6 a 40 años, inclusive, en el momento de la inscripción.
4. Obesidad, documentada por un $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ para pacientes ≥ 18 años de edad o $\text{IMC} \geq 95^{\circ}$ percentil de edad y género para pacientes de 6 a < 18 años de edad, según los Centros de Estados Unidos para criterios de Control y Prevención de Enfermedades.
5. Aumento documentado del IMC (cambio desde el inicio del estudio previo a la cirugía en la puntuación Z del IMC $\geq 0,2$ para pacientes < 18 años de edad o $\text{IMC} > 5 \%$ para pacientes ≥ 18 años de edad) ya sea durante los primeros 6 meses después de la cirugía o dentro de 1 año antes de la cirugía y todavía presente en el Cribado.
6. Más de 6 meses después del final del tratamiento postumoral, incluyendo quimioterapia, cirugía o radiación.
7. La paciente debe cumplir uno de los siguientes requisitos de anticoncepción:
 - Si una mujer en edad de procrear, definida como fértil, después de la menarquia y hasta llegar a la postmenopausia, a menos que sea permanentemente estéril (histerectomía, salpingectomía bilateral, u ooforectomía bilateral), debe utilizar una forma de anticoncepción altamente efectiva.

- Si una mujer con potencial de no tener hijos, definida como permanentemente estéril (estado poshisterectomía, ooforectomía bilateral o salpingectomía bilateral) o posmenopáusica por al menos 12 meses (y confirmado con una prueba de detección de la hormona estimulante del folículo [HEF]) nivel en el rango de laboratorio posmenopáusico), no es necesario el uso de anticonceptivos durante el estudio.
- Las pacientes más jóvenes que no hayan alcanzado la menarquia al entrar en el estudio, serán evaluadas para la estadificación de Tanner y en la primera menarquia deberán cumplir con requisitos de anticoncepción y pruebas de embarazo como se indica en el protocolo.
- Si se trata de un varón con pareja(s) femenina(s) en edad fértil, debe aceptar un método de doble barrera si se vuelven sexualmente activos durante el estudio. Además, los pacientes varones deben no donar espermatozoides durante y en los 90 días siguientes a su participación en el estudio.
- 8. Capacidad para comunicarse adecuadamente con el Investigador, entender y cumplir con los requisitos del estudio, y entender y firmar el consentimiento informado por escrito, o, para pacientes de edad <18 años, un padre/tutor legal que pueda firmar.
- 9. Si está recibiendo terapia de reemplazo hormonal (es decir, hormonas tiroideas, glucocorticoides, hormonas de crecimiento u otros medicamentos que se sabe que afectan al metabolismo o a la composición del peso/cuerpo), la dosis de dicha terapia ha permanecido estable durante al menos 2 meses antes del cribado.

Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios no podrán participar en el estudio:

1. Aumento de peso >5 % en los 3 meses anteriores.
 2. Pérdida de peso ≥ 2 % en los 3 meses anteriores.
- Nota:* Los regímenes dietéticos y/o de ejercicio, con o sin el uso de medicamentos, suplementos o tratamientos a base de hierbas asociados a la pérdida de peso (p. ej., orlistat, lorcaserina, fentermina, topiramato, naltrexona, bupropión, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 [GLP-1], etc.) son permitidos si:
- el régimen y/o la dosis han sido estables durante al menos 3 meses antes de la aleatorización,
 - el paciente no ha experimentado una pérdida de peso ≥ 2 % durante los 3 meses anteriores, y

- el paciente tiene la intención de mantener estables el régimen y/o la dosis a lo largo del curso del estudio.
- 3. Cirugía o procedimiento bariátrico (p. ej., bypass gástrico/banda/manguito, switch duodenal, balón gástrico, barrera intestinal, etc.) en los últimos 6 meses. Todos los
- 5 pacientes con antecedentes de cirugía o procedimientos bariátricos deben ser discutidos con el Patrocinador y recibir su aprobación antes de la inscripción.
- 4. Diagnóstico de trastornos psiquiátricos graves (p. ej., esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de la personalidad) o Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en los últimos 2 años, o Puntuación del Cuestionario de Cribado de Salud del Paciente (PHQ)-9/PHQ-A ≥ 15 , o
- 10 cualquier idea suicida de tipo 4 o 5 en la Escala de Columbia para Evaluar el Riesgo de Suicidio (ECERS) durante el Cribado, o el historial de intentos de suicidio durante su vida, o cualquier comportamiento suicida en el último mes.
- 5. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $>10,0$ % en el Cribado.
- 6. Enfermedad pulmonar, cardíaca u oncológica actual, clínicamente significativa,
- 15 considerada lo suficientemente grave para interferir con el estudio y/o confundir los resultados. Todo paciente con una enfermedad potencialmente significativa a nivel clínico debe ser evaluado por el Patrocinador para determinar su elegibilidad.
- 7. Tasa de filtración glomerular (TFG) <30 mL/min/1,73 m² durante el Cribado.
- 8. Hallazgos dermatológicos significativos relacionados con lesiones cutáneas de
- 20 melanoma o premelanoma (sin incluir las lesiones no invasivas de células basales o escamosas), determinadas como parte de una evaluación integral de la piel realizada por el Investigador durante el Cribado. Cualquier lesión preocupante identificada durante el cribado, se someterá a una biopsia y se conocerá si los resultados son benignos antes de la inscripción. Si los resultados de la biopsia previa al tratamiento son preocupantes, el
- 25 paciente no podrá participar en el estudio.
- 9. El historial o antecedentes de familiares cercanos (padres o hermanos) de cáncer de piel o melanoma (sin incluir lesiones no invasivas, infiltrativas de células basales o escamosas), o antecedentes de albinismo ocular-cutáneo en el paciente.
- 10. Participación en cualquier estudio clínico con un fármaco/dispositivo en investigación
- 30 en un plazo de 3 meses o 5 vidas medias, lo que sea más largo, antes de la primera dosis de setmelanotida.
- 11. Haber participado previamente en un estudio clínico con setmelanotida o haber estado expuesto a setmelanotida.

12. Incapacidad de cumplir con el régimen de inyección de una vez al día (QD).
13. Estar embarazada y/o en periodo de lactancia o querer quedarse embarazada durante el ensayo.
14. Deterioro cognitivo que, a juicio del investigador, impida la participación en el estudio y la cumplimentación de los procedimientos o cuestionarios del estudio.
15. El paciente, en opinión del Investigador, no es apto para participar en el estudio.

Duración del tratamiento

Todos los pacientes recibirán el tratamiento del estudio durante 16 semanas. La participación total en el estudio durará entre 22 y 28 semanas, en función de la duración variable del Periodo de Cribado.

Tratamiento

Todos los pacientes recibirán setmelanotida de etiqueta abierta en este estudio. La setmelanotida se suministrará en forma de solución inyectable multidosis conservada, que se administrará SC, QD. Está formulada como una solución estéril, conservada, de 10 mg/mL, incolora a ligeramente opalescente, prácticamente libre de partículas visibles. La solución del producto farmacéutico (1 mL) se presenta en un vial de vidrio transparente 2R con un tapón de goma. El envase y el etiquetado se prepararán para cumplir con todos los requisitos reglamentarios. La setmelanotida se administrará como inyección SC QD. Todos los pacientes recibirán setmelanotida en este estudio. La dosis inicial de setmelanotida depende de la edad del paciente en el momento de la Visita 2 (Día 1). Sin embargo, para todos los pacientes, la dosis de setmelanotida se titulará hasta una dosis final de 3,0 mg/día (fase de titulación inicial), como sigue:

Pacientes de 6 a <16 años

- Desde el Inicio del Estudio (Día 1; Visita 2) hasta aproximadamente el Día 14, los pacientes recibir setmelanotida 1,0 mg/día.

A partir del día 15 y hasta el 28 aproximadamente, los pacientes recibirán setmelanotida 2,0 mg/día.

- El personal del centro de estudios se pondrá en contacto con los pacientes/cuidadores el día 15, para asegurarse de que la titulación se ha llevado a cabo y para documentar cualquier evento adverso.
- A partir del día 29 aproximadamente (visita 3), los pacientes recibirán setmelanotida 3,0 mg/día; los pacientes seguirán recibiendo setmelanotida 3,0 mg/día durante 12 semanas.

Pacientes de edad ≥ 16 años

- Desde el Inicio del Estudio (Día 1; Visita 2) hasta aproximadamente el Día 14, los pacientes reciben setmelanotida 2,0 mg/día.
- A partir del día 15 aproximadamente, los pacientes recibirán setmelanotida 3,0 mg/día; los pacientes seguirán recibiendo setmelanotida 3,0 mg/día durante 14 semanas.

5 Terapia concomitante

Cualquier medicamento o vacuna (incluidos los medicamentos de venta libre o con receta, las vitaminas, y/o suplementos de hierbas) que el paciente está recibiendo en el momento de la inscripción o recibe durante el estudio debe ser registrado junto con:

- Motivo de uso.
- 10 • Fechas de administración, incluidas las fechas de inicio y fin.
- Información sobre la dosis y la frecuencia.

El Monitor Médico debe ser contactado si hay alguna pregunta con respecto a la concomitancia o terapia previa.

Medicamentos prohibidos

- 15 A menos que sea probable que los medicamentos concomitantes presenten un fuerte problema de seguridad potencial, el objetivo general de este protocolo es permitir la participación en el estudio del mayor número posible de pacientes con esta rara enfermedad. Sin embargo, no se permite que los pacientes entren en el estudio si han tenido un aumento de peso >5 % durante los 3 meses anteriores o una pérdida de peso >2
- 20 % durante los 3 meses anteriores. Cabe señalar que los regímenes dietéticos y/o de ejercicio, con o sin el uso de medicamentos, suplementos o tratamientos a base de hierbas asociados a la pérdida de peso (p. ej., orlistat, lorcaserina, fentermina, topiramato, naltrexona, bupropión, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón1 [GLP1], etc.) están permitidos si:

- 25 • el régimen y/o la dosis han sido estables durante al menos 3 meses antes de la aleatorización
- el paciente no ha experimentado una pérdida de peso ≥ 2 % durante los 3 meses anteriores, Y
- el paciente tiene la intención de mantener estables el régimen y/o la dosis durante el
- 30 transcurso del estudio.

Los agonistas del receptor de GLP-1 pueden utilizarse hasta la dosis aprobada para el tratamiento de la diabetes mellitus (p. ej., liraglutida hasta una dosis diaria de 1,8 mg) siempre que (1) no se prescriba para el tratamiento de la obesidad, (2) la dosis haya sido

estable durante al menos 3 meses antes de la inscripción, (3) el paciente no haya experimentado una pérdida de peso superior al 3 % durante los 3 meses anteriores, y (4) el paciente tenga la intención de mantener la dosis estable a lo largo del estudio. Se permiten otros medicamentos que puedan causar pérdida de peso (p. ej., estimulantes) siempre que el paciente (1) haya utilizado una dosis estable durante al menos 3 meses antes de la inscripción, (2) no haya perdido peso durante los 3 meses anteriores, y (3) tenga la intención de mantener la dosis del medicamento estable durante el transcurso del estudio.

Todos los medicamentos concomitantes deben mantenerse en una dosis estable durante el curso del estudio, a menos que sea necesario un cambio de dosis para tratar un EA.

Tratamiento después de la finalización del estudio

Después de la Visita FDE, no está previsto ningún otro tratamiento bajo los auspicios de este protocolo. Los pacientes que cumplan el criterio de valoración principal de este estudio pueden ser elegibles para inscribirse en un estudio de extensión a largo plazo separado, bajo cuyos auspicios el paciente continuaría recibiendo setmelanotida.

Criterios de interrupción y retiro

Dada esta rara población de pacientes, se hará todo lo posible para animar y mantener a los pacientes inscritos en el estudio hasta su finalización, a menos que haya algún problema de seguridad que requiera el retiro del paciente. Si el paciente revoca su consentimiento para la divulgación de información futura, el patrocinador podrá conservar y seguir utilizando los datos recogidos antes de dicha retirada de consentimiento. Si un paciente se retira del estudio, podrá solicitar la destrucción de las muestras tomadas y no analizadas, y el investigador deberá documentarlo en los registros del estudio del centro. Se informará a los pacientes de que tienen derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, sin perjuicio de su atención médica. El Investigador también tiene derecho a retirar a los pacientes del estudio, previo análisis con el Patrocinador, por razones tales como

- Eventos adversos, que justifiquen el tratamiento o la retirada del estudio.
- Incumplimiento del régimen de medicamentos del estudio o de los requisitos del protocolo.
- Incumplimiento de las instrucciones o no retorno para el seguimiento.

Evaluaciones de pacientes

Todas las evaluaciones de cribado deben completarse y revisarse para confirmar que los posibles pacientes cumplen todos los criterios de elegibilidad. Las evaluaciones ejemplares incluyen la revisión de la historia clínica, el examen físico, el examen completo de la piel, la medición de la altura, el peso, el perímetro de la cintura, la evaluación de la composición corporal, la prueba de embarazo (si procede), los cuestionarios diarios sobre el hambre, la evaluación global del hambre y la evaluación del PHQ-A o el PHQ-9, la C-SSRS, el SF-12 o el SF-10, la IWQOL, la FSH, la HbA1c y el panel de lípidos en ayunas. Se podrán realizar ajustes en función de las circunstancias específicas y en consulta con el investigador.

- 10 Los problemas de seguridad inmediatos deben discutirse con el patrocinador, inmediatamente después de que se produzcan o se conozcan, para determinar si el paciente debe continuar o interrumpir el tratamiento del estudio.

Ejemplo 2: Un estudio en dos fases (ensayo abierto seguido de una retirada

- 15 **aleatoria) de setmelanotida en sujetos con defectos genéticos específicos en la vía MC4R**

Propósito

- 20 Este ejemplo describe un estudio abierto de fase 2 que busca evaluar la proporción de pacientes obesos con defectos genéticos en la vía MC4R, que logran una reducción del peso corporal en respuesta al tratamiento con setmelanotida. Los objetivos adicionales incluyen la evaluación del cambio en los parámetros metabólicos en los pacientes con defectos genéticos, así como la obtención de una comprensión más profunda de la seguridad del tratamiento con setmelanotida en pacientes con defectos genéticos.

Fármaco de estudio en investigación

- 25 Setmelanotida, 10 mg/mL en una solución inyectable estéril. Para los pacientes de 12 años o más, la setmelanotida se suministrará a 2 mg una vez al día (QD) durante aproximadamente 14 días, y luego se aumentará a setmelanotida de 3 mg QD durante el resto del estudio. Para los pacientes entre 6 y menos de 12 años de edad, la setmelanotida se suministrará a 1 mg una vez al día (QD) durante aproximadamente 7 días, luego se
- 30 aumentará a setmelanotida de 2 mg QD durante aproximadamente 7 días, luego se aumentará a setmelanotida de 3 mg QD durante el resto del estudio.

Criterios de valoración

Primarios:

- Evaluar la proporción de pacientes obesos con defectos genéticos en la vía del receptor de melanocortina 4 (MC4R) que logran una reducción clínicamente significativa del peso corporal en respuesta a la setmelanotida después de una respuesta inicial al tratamiento abierto.

5 ***Secundarios:***

- Evaluar la respuesta inicial al tratamiento abierto con setmelanotida en pacientes con defectos genéticos en la vía MC4R.
- Evaluar el cambio en el peso, el perímetro de la cintura, el hambre y la calidad de vida en respuesta a la setmelanotida en pacientes con defectos genéticos en la vía MC4R.

10 • Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la setmelanotida en pacientes con defectos genéticos en la vía del MC4R.

Exploratorios:

- Evaluar el cambio en los parámetros metabólicos tras el tratamiento con setmelanotida.
- Evaluar por gen: la proporción de pacientes con una reducción significativa del peso corporal (respondedores), el cambio medio en el peso corporal y el cambio en la puntuación de hambre.

15

Justificación del diseño del estudio

Diseño general del estudio

Se trata de un estudio de 2 etapas de Fase 2 (preinclusión abierta seguida de retirada aleatoria), doble ciego, controlado con placebo, de setmelanotida en pacientes obesos con defectos genéticos específicos en la vía MC4R. En la Fase 2 (retirada aleatoria) del estudio se prevé inscribir a unos 130 pacientes de edades comprendidas entre los 6 y los 65 años, ambos inclusive, y en la Fase 1 (preinclusión abierta) a unos 500 pacientes para alcanzar el objetivo de la Fase 2.

20

25 ***Periodo de cribado***

Una vez que hayan dado su consentimiento informado, los pacientes entrarán en el Período de Cribado, durante el cual se evaluará su elegibilidad y se completarán todos los procedimientos de cribado estándar. Durante el Periodo de Cribado, los pacientes serán sometidos a una evaluación médica y a una formación sobre la inyección de la medicación del estudio y otros procedimientos del mismo. Los pacientes recibirán un diario electrónico para registrar el cumplimiento diario de las inyecciones (pasada la Inscripción) y las evaluaciones de la puntuación de hambre (a partir del Cribado).

30

Etapas 1 (preinclusión abierta)

- La Etapa 1 del estudio comienza con la visita de inscripción (Día 1 del Estudio). Durante la visita de inscripción, los pacientes se someterán a todos los procedimientos de cribado y se reconfirmará que el paciente sigue cumpliendo los criterios de Inclusión y Exclusión. En la visita de inscripción, el centro del estudio debe confirmar que el paciente completó el diario electrónico al menos 4 de los 7 días anteriores a la visita de inscripción. Si el diario no fue completado apropiadamente, el paciente no podrá ingresar al estudio. En la visita de inscripción, los pacientes entrarán en la Fase 1 del estudio. Durante esta etapa, el paciente se inyectará setmelanotida a sí mismo diariamente, durante 16 semanas. Durante este período, el paciente tendrá visitas virtuales utilizando una plataforma de telesalud validada con el centro del estudio. Durante las visitas virtuales, el paciente registrará una medición del peso corporal y se evaluará el cumplimiento y los efectos adversos (EA). Cualquier visita planificada como visita virtual puede convertirse en una visita en persona, a discreción del investigador principal. Si se van a convertir más de 2 visitas virtuales en visitas presenciales, se requiere la aprobación del patrocinador. Para ser elegible para entrar en la Etapa 2 del estudio, un paciente ≥ 18 años debe haber logrado un peso corporal de al menos un 5 % menos que el Peso de Referencia al final de la Etapa 1 y un paciente < 18 años debe haber logrado una disminución en la puntuación Z del índice de masa corporal (IMC) de al menos 0,10. Si el paciente completó las 16 semanas de la Etapa 1 y en la visita del Día 112 (Semana 16) el paciente no ha logrado el cambio requerido en el peso corporal o en la puntuación Z del IMC desde la Visita Inicial, entonces en lugar de la Visita de ingreso a la Etapa 2, el centro realizará la Visita de Fin de Estudio (FDE) para este paciente. Estos pacientes terminarán el tratamiento con setmelanotida y seguirán siendo controlados en cuanto a su peso y a la resolución de cualquier EA en curso con visitas virtuales cada 4 semanas, hasta que todos los EA se hayan resuelto.

Etapa 2 (doble ciego, controlado con placebo, con retiro aleatorizado)

- Los pacientes que pasen a la Fase 2, continuarán en el estudio durante 24 semanas más. La Etapa 2 del estudio comenzará con la Visita de Ingreso a la Etapa 2. Durante la Visita de Ingreso a la Etapa 2, el paciente completará todas las evaluaciones. Se registrará el peso corporal del paciente. Esta medición será su Medida de Peso al Ingreso a la Etapa 2. En la Visita de Ingreso a la Fase 2, todos los pacientes serán aleatorizados 2:1 para continuar con la setmelanotida diaria o recibir un placebo equivalente. La estratificación

por gen se realizará para los genes específicos más prevalentes, que se inscriban en este estudio.

Los pacientes seguirán teniendo visitas virtuales y visitas clínicas presenciales según el calendario de eventos.

- 5 A discreción del Investigador Principal, pueden programarse (1) visitas virtuales o presenciales adicionales o (2) las visitas virtuales planificadas pueden convertirse en visitas presenciales. Si se van a convertir más de 2 visitas virtuales en visitas presenciales, se requiere la aprobación del Patrocinador.

Fin del tratamiento

- 10 La Visita de Fin de Tratamiento tendrá lugar como visita clínica en persona el Día 280 del Estudio, que es el último día de tratamiento con setmelanotida o placebo. Se realizará una visita final de FDE el Día 308 del Estudio. La visita FDE se realizará por teléfono. A los pacientes que respondan a la setmelanotida, se les puede ofrecer la opción de inscribirse en un estudio de Extensión a Largo Plazo.

Rescate

- 15 Durante la Fase 2 del estudio, se controlará el peso del paciente. Si durante una visita, el peso corporal de un paciente ha aumentado al menos un 5 % con respecto al Peso de Entrada de la Etapa 2, ese paciente será elegible para el rescate. Si el Investigador Principal considera que lo mejor para el paciente es interrumpir el tratamiento doble ciego y, en su lugar, reiniciar el tratamiento abierto con setmelanotida, el paciente podrá pasar a un tratamiento abierto con setmelanotida.
- 20

- En esta situación, el paciente debe ser programado para una Visita de Rescate en persona en la clínica. En la Visita de Rescate, se registrará el peso corporal del paciente. Si el paciente es rescatado, se le considerará como “no respondedor” en la evaluación de la variable principal del estudio. En esta visita, el paciente devolverá su suministro de fármacos del estudio doble ciego y se le entregará setmelanotida de etiqueta abierta. El paciente puede entonces continuar en el estudio, completando todas las visitas y evaluaciones. La asignación inicial del paciente al fármaco del estudio o al placebo, seguirá siendo ciega para todas las partes, pero el paciente recibirá setmelanotida de etiqueta abierta durante el resto del estudio.
- 25
- 30

Garantizando la diversidad de genes

Un paciente debe tener una variante genética previamente identificada en un gen establecido de la vía MC4R, que contribuya a la obesidad para inscribirse en este estudio.

Una lista de genes que tienen variantes que son elegibles para inscribirse en el estudio incluye LEP, ISL1, DNMT3A, TRPC5, PLCNA4, NRP1, SEMA3E, SEMA3F, MECP2, SEMA3A, SEMA3C, PHIP, NRP2, MRAP2, MC3R, CPE, SEMA4B, SEMA3D, SIM1, HTR2C, SEMA3G, KSR2, MC4R, MAGEL2, RRGRIPI1L, TBX3, PLCNA1, CREBBP, PLXNA1, PLXNA2, TUB.

El objetivo del estudio es inscribir a aproximadamente 30 pacientes con cada gen en el estudio. El Patrocinador supervisará la inscripción y se detendrá la inscripción de más pacientes con un genotipo, una vez que se hayan inscrito en el estudio 30 pacientes con ese gen en particular.

- La respuesta de los pacientes a la setmelanotida por gen será supervisada por el Patrocinador, durante la parte abierta del estudio de dos maneras: la tasa de pacientes que se clasifican para la Fase 2 del estudio y la magnitud de la respuesta a la setmelanotida. Además, una vez que el último paciente planificado con un gen concreto haya completado el estudio, los datos de los pacientes con ese gen se desenmascararán y se analizarán en cuanto a eficacia y seguridad. Sobre la base de estos datos emergentes, se podrá ajustar el tamaño de la muestra del estudio y/o el número de pacientes inscritos con un gen concreto (es decir, aproximadamente 30). El Patrocinador puede aumentar o reducir el número de pacientes inscritos con un gen concreto o cerrar el estudio antes de inscribir a 500 pacientes. El tamaño total de la muestra del estudio no se incrementará.

Criterios de inclusión

1. Los pacientes deben tener una variante genética previamente identificada, en un gen establecido de la ruta MC4R que contribuya a la obesidad.

Nota:

- Para que una variante genética sea elegible para su inclusión en el estudio, la variante debe ser categorizada por un laboratorio certificado por CLIA/CAP/ISO15189 utilizando los criterios del American College of Medical Genetics (ACMG - Colegio Americano de Genética Médica) como (1) Patogénico, (2) Probablemente Patogénico, o (3) una Variante de Significado Incierto (VSI). En el caso de que un investigador disponga de resultados genéticos de un paciente, que pueda ser elegible para el estudio, pero la genética aún no haya sido categorizada por un laboratorio con certificación CLIA/CAP/ISO15189, el Patrocinador podrá realizar las pruebas y/o la categorización a través de un laboratorio externo.

2. Los pacientes con edades comprendidas entre los 6 y los 65 años, inclusive, en el momento de firmar el Consentimiento o Acuerdo Informado son elegibles para el estudio.
3. Obesidad, definida como $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ para pacientes ≥ 18 años de edad o $IMC \geq 97^{\circ}$ percentil para la edad y el género para pacientes de 6 a <18 años de edad, según los
- 5 criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.
4. El participante en el estudio y/o sus padres o tutores son capaces de comunicarse adecuadamente con el Investigador, de comprender y cumplir los requisitos del estudio (incluida la pauta de inyecciones QD y todos los demás procedimientos del estudio) y son
- 10 capaces de comprender y firmar el consentimiento informado por escrito. Los pacientes que no sean capaces de cumplir con todos los procedimientos del estudio, debido a limitaciones cognitivas o cualquier otra razón, no deben ser inscritos en el estudio.
5. Si es un hombre o una mujer en edad fértil, incluidas las mujeres prepúberes, si procede, acepta utilizar un método anticonceptivo altamente fiable durante todo el estudio
- 15 y durante los 90 días posteriores al mismo.
- Las formas aceptables de anticoncepción altamente confiables incluyen las hormonales (es decir, orales, implantables o inyectables) Y un método de barrera única (es decir, condón), o un dispositivo intrauterino (DIU) Y un método de barrera única (es decir, condón) o vasectomía/pareja vasectomizada. La abstinencia real es aceptable, sólo si es el
- 20 estilo de vida preferido y habitual del paciente. Las participantes femeninas con potencial de no tener hijos, definidas como quirúrgicamente estériles (estado posterior a la histerectomía, la ovariectomía bilateral, la ligadura de trompas orbital), posmenopáusicas durante al menos 12 meses (y confirmadas con un nivel de hormona foliculoestimulante [HFE] de cribado en el rango de laboratorio posmenopáusico), y que no hayan alcanzado
- 25 la menarquia, no necesitan anticoncepción durante el estudio. Las pacientes no deben quedarse embarazadas y los pacientes varones no deben donar esperma durante los 90 días siguientes a su participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Dieta y/o régimen de ejercicio intensivo reciente (en un plazo de 2 meses) con o sin el
- 30 uso de agentes de pérdida de peso, incluidos los medicamentos a base de hierbas, que haya dado lugar a una pérdida de peso superior al 3 %.

2. Uso de cualquier medicamento aprobado para tratar la obesidad en los 3 meses siguientes a la primera dosis del fármaco del estudio (p. ej., orlistat, lorcaserina, fentermina-topiramato, naltrexona-bupropión).

Nota: Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) pueden

5 utilizarse hasta la dosis aprobada para el tratamiento de la diabetes mellitus (p. ej., liraglutida hasta una dosis diaria de 1,8 mg) siempre que (1) no se prescriba para el tratamiento de la obesidad, (2) la dosis se haya mantenido estable durante al menos 3 meses antes de la inscripción, (3) el paciente no haya experimentado una pérdida de peso durante los 3 meses anteriores, Y (4) el paciente tenga la intención de mantener las dosis
10 durante el transcurso del estudio.

3. Cirugía bariátrica en los últimos 6 meses.

Nota: Los pacientes con antecedentes de cirugía de bypass gástrico deben tener evidencia documentada de peso estable, definido como una pérdida de peso en los últimos 3 meses de menos del 3 % del peso corporal.

15 4. Diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de la personalidad, trastorno depresivo mayor u otro(s) trastorno(s) psiquiátrico(s) que el Investigador considere que interferirá(n) significativamente con el cumplimiento del estudio.

5. Cualquier idea suicida de tipo 4 o 5 en la Escala de Columbia para Evaluar el Riesgo de Suicidio (ECERS) durante el cribado, cualquier intento de suicidio en los últimos 20
20 años o cualquier comportamiento suicida en el último mes.

6. Enfermedad pulmonar, cardíaca u oncológica actual, clínicamente significativa, considerada lo suficientemente grave como para interferir con el estudio y/o confundir los resultados. Todo paciente con una enfermedad potencialmente significativa debe ser evaluado por el Patrocinador para determinar su elegibilidad.

25 7. Presenta características significativas de (o cumple los criterios de diagnóstico de) un síndrome genético asociado a la obesidad, como el síndrome de Tatton-Brown-Rahman (DNMT3A), el síndrome de Rett (MECP2), el síndrome de Chung-Jansen (PHIP), el síndrome de Schaaf-Yang (MAGEL2), el síndrome mamario cubital (TBX3) o el síndrome de Rubinstein-Taybi (CREBBP).

30 Nota: Aunque algunas de las variantes genéticas que son elegibles para ser inscritas en este estudio, están asociadas con síndromes específicos, la intención de este estudio no es inscribir a niños con deterioro cognitivo significativo u otras comorbilidades importantes.

Los pacientes con las variantes genéticas correctas, pero que por lo demás no presentan el síndrome, son elegibles para la inscripción.

8. Hemoglobina glicosilada (HbA1C) >10,0 % en el Cribado.

9. Antecedentes de enfermedad hepática significativa, distinta de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) o de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

10. Tasa de filtración glomerular (TFG) <60mL/min en el momento del Cribado.

11. Historial o antecedentes de familiares cercanos (padres o hermanos) de melanoma, o antecedentes del paciente de albinismo oculocutáneo.

Nota: Si no se conoce el tipo de cáncer de piel, el paciente no debe participar en el estudio.

12. Hallazgos dermatológicos significativos relacionados con lesiones cutáneas de melanoma o premelanoma (sin incluir lesiones no invasivas, infiltrativas de células basales o escamosas), determinados como parte de una evaluación cutánea completa realizada por el Investigador durante el Cribado. Cualquier lesión preocupante identificada durante el Cribado se someterá a una biopsia y se sabrá que los resultados son benignos antes de la inscripción. Si los resultados de la biopsia previa al tratamiento son preocupantes, puede ser necesario excluir al paciente del estudio.

13. El paciente, en opinión del investigador, no es apto para participar en el estudio.

14. Participación en cualquier estudio clínico con un fármaco/dispositivo en investigación, en los 3 meses anteriores al primer día de la dosis.

15. Pacientes previamente inscritos en un estudio clínico con setmelanotida o cualquier exposición previa a la setmelanotida.

16. Hipersensibilidad significativa a cualquier excipiente del fármaco del estudio.

17. Mujeres que están amamantando o dando de lactar.

25 Duración del tratamiento

Todos los pacientes recibirán setmelanotida o un placebo equivalente durante un máximo de 40 semanas. La participación total en el estudio durará hasta 52 semanas.

Tratamiento

La medicación del estudio se administrará en forma de inyección SC una vez al día (QD). En los pacientes de 12 años o más, se administrará setmelanotida 2 mg QD, durante aproximadamente los primeros 14 días, y luego se aumentará a setmelanotida 3 mg QD durante el resto del estudio. El aumento de la dosis debe producirse en la visita del estudio prevista para el Día 14 (± 3 días) y debe producirse el día de esa visita.

En los pacientes de 6 a <12 años de edad, se administrará setmelanotida 1 mg QD durante aproximadamente los primeros 7 días, luego se aumentará a setmelanotida 2 mg durante aproximadamente 7 días, y luego se aumentará a 3 mg QD durante el resto del estudio. El aumento de la dosis debe producirse durante la llamada telefónica prevista para el Día 7 (±2 días) y en la visita del estudio prevista para el Día 14 (±3 días) y debe producirse el día de esa visita.

Los investigadores pueden aumentar o disminuir la dosis, si es necesario, para tratar un EA, aunque en este estudio no debe utilizarse una dosis superior a 3 mg QD. Si un Investigador Principal (IP) considera que es necesario un ajuste de la dosis por una razón distinta a un EA (p. ej., una pérdida de peso exagerada), la decisión debe discutirse con el Patrocinador antes de cambiar la dosis.

Todos los cambios en la dosis que no sean la titulación de la dosis por protocolo, deben ser registrados como una violación del protocolo, independientemente de la justificación del ajuste de la dosis.

Se impartirá una amplia formación a los pacientes sobre la administración del fármaco, que incluirá material educativo. Se proporcionarán materiales de formación específicos del estudio, tanto al personal investigador como a los participantes y cuidadores del estudio.

Medicamentos concomitantes

Cualquier medicación o vacuna (incluidos los medicamentos de venta libre o con receta, vitaminas y/o suplementos de hierbas) que el paciente esté recibiendo en el momento de la inscripción o que reciba durante el estudio debe registrarse junto con:

- Motivo de uso.
- Fechas de administración, incluidas las fechas de inicio y fin.
- Información sobre la dosis y la frecuencia.

Los pacientes no deben hacer cambios significativos en su dieta o rutinas de ejercicio durante el transcurso del estudio.

Medicamentos prohibidos

Los medicamentos aprobados para tratar la obesidad (p. ej., orlistat, lorcaserina, fentermina-topiramato, naltrexona-bupropión) no están permitidos en los 3 meses siguientes a la primera dosis de la medicación del estudio (p. ej., la inscripción) y están prohibidos durante el transcurso del mismo.

Los agonistas de los receptores de GLP-1 pueden utilizarse hasta la dosis aprobada para el tratamiento de la diabetes mellitus (p. ej., liraglutida hasta una dosis diaria de 1,8 mg) siempre que (1) no se prescriba para el tratamiento de la obesidad, (2) la dosis se haya mantenido estable durante al menos 3 meses antes de la inscripción, (3) el paciente no
5 haya experimentado una pérdida de peso durante los 3 meses anteriores, Y
(4) el paciente tenga la intención de mantener la dosis estable durante el transcurso del estudio.

Todos los medicamentos concomitantes deben mantenerse en una dosis estable durante el curso del estudio, a menos que sea necesario un cambio de dosis para tratar un EA.

10 Evaluaciones de pacientes

El cumplimiento de los requisitos del diseño del estudio es esencial y necesario para su modalidad. Las evaluaciones ejemplares de los pacientes incluyen una revisión de la historia clínica, un examen físico, un examen exhaustivo de la piel, la medición de la altura, el peso, perímetro de la cintura, evaluación de la composición corporal, prueba de
15 embarazo (si procede), cuestionarios diarios sobre el hambre, evaluación global del hambre y evaluación del PHQ-A o PHQ-9, la C-SSRS, el SF- 12 o el SF-10, la IWQOL, la FSH, la HbA1c y el panel de lípidos en ayunas.

Todas las evaluaciones de cribado deben completarse y revisarse, para confirmar que los posibles pacientes cumplen todos los criterios de elegibilidad. El investigador mantendrá
20 un registro de cribado para anotar los detalles de todos los pacientes examinados y confirmar la elegibilidad o registrar las razones del fracaso del cribado, según corresponda.

Cuando se programen al mismo tiempo, el orden de los procedimientos debe ser el siguiente: obtener los signos vitales, realizar un electrocardiograma (ECG) de 12
25 derivaciones y realizar extracciones de sangre (en el punto de tiempo especificado, si procede). Se pueden hacer ajustes dependiendo de las circunstancias específicas y en consulta con el Patrocinador.

Los problemas de seguridad inmediatos deben discutirse con el Patrocinador, inmediatamente después de que se produzcan o se conozcan, para determinar si el
30 paciente debe continuar o interrumpir el tratamiento del estudio.

Ejemplo 3. Un estudio aleatorio con 5 subestudios independientes de setmelanotida en sujetos con defectos del gen POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1 y PCSK1 N221D

Propósito

- 5 Este protocolo de estudio describe 5 subestudios independientes, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de setmelanotida, en pacientes obesos con 6 defectos genéticos específicos en la vía MC4R: POMC o PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1 y PCSK1 N221D.

- 10 Estos 5 subestudios tienen un alto grado de similitud. Los objetivos y los criterios de valoración son idénticos para los 5 subestudios en pacientes con defectos de los genes POMC y/o PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1 y PCSK1 N221D en la vía del receptor de melanocortina-4 (MC4R).

Fármaco de estudio en investigación

- 15 La setmelanotida, 10 mg/mL en una solución inyectable estéril, se suministrará a razón de 1,0; 2,0; 3,0 mg QD para los pacientes de 6 a <16 años de edad, y de 2,0 a 3,0 mg QD para los pacientes ≥ 16 años de edad.

Objetivos y criterios de valoración

Primarios (idénticos para los 5 subestudios)

- 20 Objetivo: Evaluar la proporción de pacientes obesos que responden a la setmelanotida a las 52 semanas de tratamiento.

Criterios de valoración: Proporción de pacientes que responden al tratamiento activo en comparación con el placebo:

- 25 - Para los pacientes ≥ 18 años de edad en el momento de la inscripción, se define como respondedor el hecho de que el paciente logre una reducción del peso corporal ≥ 10 % a las 52 semanas de tratamiento.
- Para los pacientes < 18 años en el momento de la inscripción, se define como respondedor el hecho de que el paciente logre la reducción del índice de masa corporal (IMC) ≥ 5 % a las 52 semanas de tratamiento.

Secundarios (idénticos para los 5 subestudios)

- 30 Objetivos:
- i) Evaluar el cambio en el peso corporal en respuesta a la setmelanotida, desde el inicio del estudio hasta las 52 semanas de tratamiento.

ii) Evaluar los cambios en la puntuación del hambre en respuesta a la setmelanotida, desde el inicio del estudio hasta las 52 semanas de tratamiento.

iii) Evaluar el cambio en el IMC y el perímetro de la cintura en respuesta a la setmelanotida, desde el inicio del estudio hasta las 52 semanas de tratamiento.

5 iv) Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la setmelanotida.

Criterios de Valoración:

i) Cambio medio y cambio medio porcentual en el peso corporal de los pacientes, en respuesta a la setmelanotida a las 52 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

10 ii) Cambio en el porcentaje del 95º percentil de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en pacientes <18 con IMC > 40 a las 52 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

iii) Pérdida media de peso corporal, y porcentaje de pérdida de peso corporal en los respondedores (definidos como pacientes con una pérdida de peso corporal de >5 % (si son mayores de 18 años), y una disminución del porcentaje del IMC del 3 % (si son menores de 18 años) después de 12 semanas de tratamiento con 3,0 mg/día o la dosis máxima tolerada, en comparación con los respondedores al placebo.

15 iv) Cambio porcentual medio en la puntuación semanal de mayor hambre, a las 52 semanas de tratamiento con setmelanotida en comparación con el placebo.

20 v) Cambio medio en el IMC y cambio en la puntuación Z del IMC y en la circunferencia de espera, a las 52 semanas de tratamiento con setmelanotida en comparación con el placebo.

vi) La seguridad y tolerabilidad general de la setmelanotida en pacientes con defectos genéticos en la vía del MC4R.

25 Justificación del Diseño del Estudio

En cinco subestudios independientes, aleatorizados y doblemente ciegos, se inscribirán pacientes obesos (de 6 a 65 años de edad) y con defectos genéticos de POMC y/o PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1 o PCSK1 N221D en la vía MC4R. Los pacientes con defectos genéticos heterocigotos de POMC y/o PCSK1 y LEPR se estratificarán en función de su variante genética (patogénica, probablemente patogénica y VSI) (según la clasificación del American College of Medical Genetics [ACMG]). Los pacientes con defecto genético SRC1 homocigoto, heterocigoto o heterocigoto compuesto, se inscribirán en los subestudios correspondientes.

Cribado

El Período de Cribado comienza con la firma del formulario de consentimiento/acuerdo informado y durará entre 2 y 8 semanas (del día 14 al 56). Durante el Período de Cribado, los pacientes se someterán a todos los procedimientos descritos, para determinar si

- 5 cumplen los criterios de Inclusión y Exclusión del estudio. Durante el Período de Cribado, los pacientes o los cuidadores recibirán entrenamiento sobre la inyección del fármaco del estudio y otros procedimientos del estudio. Los pacientes recibirán un diario electrónico (e-diario) para registrar el cumplimiento diario de las inyecciones (después de la inscripción) y las evaluaciones de la puntuación de hambre (a partir del Cribado). Cada
- 10 subestudio tendrá el mismo Período de Cribado.

Inicio del estudio

En la Visita de Estudio Día 1:

- Los pacientes se someterán a todos los procedimientos y se reconfirmará su elegibilidad para el estudio. Los pacientes que cumplan todos los criterios de selección serán
- 15 asignados al azar 1:1 para recibir setmelanotida diaria o un placebo equivalente.
- Los pacientes con defectos del gen POMC o PCSK1 o LEPR también se estratificarán en función de la clasificación del ACMG (P/LP: VSI, relación 1:1), además de la clasificación por edad.
- Los pacientes con defectos en los genes SRC1, SH2B1 y PCSK1 N221D sólo se
- 20 estratificarán en función de la edad.
- Todos los pacientes elegibles serán estratificados en función del grupo de edad: -6 a <12 años de edad-12 a <18 años de edad-18 a ≤65 años de edad.
- El centro del estudio debe confirmar que los pacientes completaron el diario electrónico (e-diario) al menos 4 de los 7 días anteriores a la visita de inscripción. Si el diario
- 25 electrónico no está debidamente completado, los pacientes no podrán entrar en el estudio. La visita de inscripción puede ser reprogramada si la ventana de visita restante lo permite.
- Se evaluará el peso corporal de los pacientes; esto se registrará como el peso del paciente al inicio del estudio. Los pacientes recibirán una báscula y cualquier otro equipo necesario para medir el peso y las constantes vitales durante las visitas de telesalud.
- 30 • Los pacientes se inyectarán por vía subcutánea (SC) su primera dosis de setmelanotida bajo la supervisión del personal del estudio.

Período de tratamiento (52 semanas)

Tras la aleatorización, los pacientes se inyectarán a sí mismos (o el cuidador inyectará al paciente) setmelanotida SC diariamente, durante aproximadamente 52 semanas. Durante el estudio, los pacientes acudirán a las visitas presenciales o a las telemáticas. Cualquier visita planificada como visita virtual puede convertirse en una visita en persona, a

- 5 discreción del Investigador Principal. Si hay que convertir más de 2 visitas virtuales en visitas presenciales.

Los pacientes recibirán asesoramiento individualizado en materia de nutrición saludable, basado en las directrices de la Sociedad de Obesidad, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón en cada visita. El asesoramiento será

10 realizado por personal cualificado. Se animará a los pacientes a realizar 150 minutos de ejercicio moderado a la semana.

Fin del tratamiento (FDT)

La Visita FDT tendrá lugar como visita clínica en persona en la semana 52, que es el último día de tratamiento con setmelanotida o placebo.

15 Seguimiento posterior al tratamiento

Los pacientes entrarán en un Estudio de Extensión a Largo Plazo (ELP). Cuando se produzca la última visita del paciente en el subestudio índice, se reevaluará la elegibilidad de cada paciente en el ELP en función de los criterios de pérdida de peso. Los pacientes que no se inscriban en el estudio ELP tendrán una Visita de Fin del Tratamiento (FDT)

20 realizada por teléfono en la semana 56.

Tratamiento de rescate

Se ofrecerá a los pacientes iniciar un tratamiento de rescate, si después de 26 semanas de tratamiento, e independientemente de la asignación del tratamiento,

Criterios de inclusión

25 Criterios de inclusión:

1. Los pacientes deben tener una identificación previa:

- Variante genética heterocigótica en el gen POMC o PCSK1.
- Variante genética heterocigótica en el gen LEPR.
- Variante homocigota o heterocigota, heterocigota compuesta en el SRC1.
- 30 • Variante homocigota o heterocigota, heterocigota compuesta en el gen SH2B1, o delección cromosómica 16p11.2 que engloba el gen SH2B1.

- Variante heterocigótica N221D en el gen PCSK1. En el caso de las variantes de los genes POMC, PCSK1, LEPR, SRC1 y SH2B1, para ser consideradas para su inclusión, la variante debe:
- 5 • ser categorizada por un laboratorio certificado por CLIA/CAP/ISO15189 utilizando los criterios del ACMG como a) Patogénica; o b) Probablemente Patogénica; o c) una Variante de Significado Incierto (VSI) o ser una variante N221D del gen PCSK1. Si un paciente tiene variantes heterocigotas compuestas elegibles para el estudio, se le contabilizará en la categoría más alta según la clasificación del ACMG. P. ej., si un paciente es heterocigoto compuesto para la variante patogénica POMC, y LEPR VSI, el paciente será categorizado como patogénico POMC (Subestudio 35a). Si las 2 variantes tienen la misma
 - 10 clasificación ACMG, la adjudicación se asignará al subestudio del gen menos prevalente.
 - P. ej., si un paciente es un heterocigoto compuesto para LEPR VSI y SRC1 VSI, el paciente será categorizado como SRC1 (Subestudio 35c). La asignación final del subestudio seguirá esta jerarquía: delección > patogénico > probable patogénico > VSI >
 - 15 RIESGO. Los pacientes que albergan variantes RIESGO no son elegibles, con la excepción de PCSK1 N221D.
- Si un paciente tiene dos variantes con la misma clasificación ACMG, la adjudicación se asignará siguiendo esta jerarquía: PCSK1 > SRC1 > SH2B1 > LEPR > POMC > PCSK1 N221D.
- 20 Criterios de exclusión:
- Si el investigador tiene resultados genéticos de un paciente que puede ser elegible para el estudio, pero la genética aún no ha sido categorizada por un laboratorio certificado CLIA/CAP/ISO15189, entonces Rhythm puede proporcionar pruebas y/o categorización a través de un laboratorio de terceros.
- 25 2. Entre 6 y 65 años de edad en el momento de dar el consentimiento informado.
 3. Obesidad, definida como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ para pacientes ≥ 18 años de edad o $IMC \geq 95^{\circ}$ percentil de edad y sexo para pacientes de 5 a 17 años de edad, según los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.
 4. El paciente y/o sus padres o tutores pueden comunicarse adecuadamente con el
 - 30 investigador, comprender y cumplir los requisitos del estudio (incluida la pauta de inyecciones una vez al día [QD] y todos los demás procedimientos del estudio), y son capaces de comprender y firmar el consentimiento/acuerdo informado por escrito. Los

pacientes que no puedan cumplir con todos los procedimientos del estudio debido a limitaciones cognitivas o a cualquier otra razón no deben participar en el estudio.

5. El paciente y/o sus padres o tutores informan que el paciente sufrió obesidad en la infancia, definida como que el paciente y/o sus padres o tutores informan que el paciente

5 tuvo un sobrepeso significativo durante la infancia.

6. En el caso de las mujeres en edad fértil (MEEF), se comprometen a utilizar una forma de anticoncepción altamente eficaz durante todo el estudio y durante los 90 días posteriores al mismo.

• Las formas de anticoncepción altamente eficaces son:

10 - Anticoncepción hormonal combinada (que contiene estrógenos y progestágenos) asociada a la inhibición de la ovulación (oral, intravaginal o transdérmica)

- Anticoncepción hormonal sólo de progestágenos asociada a la inhibición de la ovulación (oral, inyectable o implantable).

- Dispositivo intrauterino (DIU).

15 7. La abstinencia sexual, sólo si es el estilo de vida preferido y habitual del paciente. Antecedentes de intervenciones fallidas en el estilo de vida de la dieta y el ejercicio.

8. Antecedentes de hiperfagia.

Criterios de exclusión:

20 1. Dieta y/o régimen de ejercicio intensivo reciente (en un plazo de 2 meses) con o sin el uso de agentes de pérdida de peso, incluidos los medicamentos a base de hierbas, que haya dado lugar a una pérdida de peso superior al 2 %.

25 2. Uso de cualquier medicación aprobada para tratar la obesidad dentro de los 3 meses de la primera dosis del estudio (p. ej., fentermina-topiramato, naltrexona- bupropión, tratamientos con GLP-1) si hay una pérdida de peso superior al 2 % en los últimos 3 meses.

3. Antecedentes de cirugía bariátrica con evidencia de pérdida de peso de >2 % en los últimos 3 meses.

30 4. Diagnóstico documentado de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de la personalidad, trastorno depresivo mayor u otro(s) trastorno(s) psiquiátrico(s) significativo(s), que el Investigador considere que interferirá(n) significativamente con el cumplimiento del estudio.

5. Cualquier idea suicida de tipo 4 o 5 en la Escala de Columbia para Evaluar el Riesgo de Suicidio (ECERS) durante el Cribado, cualquier intento de suicidio en los últimos 5 años o cualquier comportamiento suicida en el último mes.
6. Enfermedad pulmonar, cardíaca u oncológica actual, clínicamente significativa,
- 5 considerada lo suficientemente grave como para interferir con el estudio y/o confundir los resultados. Todo paciente con una enfermedad potencialmente significativa debe ser evaluado.
7. Hemoglobina glicosilada (HbA1C) >10 % en el Cribado.
8. Antecedentes de enfermedad hepática significativa distinta de la enfermedad del hígado
- 10 graso no alcohólico (HGNA) o de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).
9. Tasa de filtración glomerular (TFG) <30mL/min en el Cribado.
10. Historial o antecedentes familiares cercanos (padres o hermanos) de melanoma, o antecedentes del paciente de albinismo oculocutáneo.
11. Hallazgos dermatológicos significativos relacionados con lesiones cutáneas de
- 15 melanoma o premelanoma (excluyendo las lesiones no invasivas de células basales o escamosas), determinados como parte de una evaluación cutánea completa realizada por el Investigador durante el Cribado. Cualquier lesión preocupante identificada durante el Cribado se someterá a una biopsia y se sabrá que los resultados son benignos antes de la inscripción. Si los resultados de la biopsia previa al tratamiento son preocupantes, puede
- 20 ser necesario excluir al paciente del estudio.
12. El paciente, en opinión del Investigador del Estudio, no es apto para participar en el estudio.
13. Participación en cualquier estudio clínico con un fármaco/dispositivo en investigación en los 3 meses o 5 vidas medias, lo que dure más, antes del primer día de la dosis.
- 25 14. Haber participado previamente en un estudio clínico con setmelanotida o cualquier exposición previa a la setmelanotida.
15. Hipersensibilidad significativa a cualquier excipiente del fármaco del estudio.
16. Si es mujer, está embarazada o en periodo de lactancia.

Duración del tratamiento

- 30 Todos los pacientes recibirán setmelanotida o un placebo equivalente durante un máximo de 40 semanas. La participación total en el estudio durará hasta 52 semanas.

Tratamiento

La medicación del estudio se administrará en forma de inyección SC una vez al día (QD).

En los pacientes de 12 años o más, se administrará setmelanotida 2 mg QD durante aproximadamente los primeros 14 días, y luego se aumentará a setmelanotida 3 mg QD durante el resto del estudio. El aumento de la dosis debe producirse en la visita del estudio prevista para el día 14 (± 3 días) y debe producirse el día de esa visita.

- 5 En los pacientes de 6 a <12 años de edad, se administrará setmelanotida 1 mg QD durante aproximadamente los primeros 7 días, luego se aumentará a setmelanotida 2 mg durante aproximadamente 7 días, y luego se aumentará a 3 mg QD durante el resto del estudio. El aumento de la dosis debe producirse durante la llamada telefónica prevista para el Día 7 (± 2 días) y en la visita del estudio prevista para el Día 14 (± 3 días) y debe producirse el
- 10 día de esa visita.

Los investigadores pueden aumentar o disminuir la dosis, si es necesario, para tratar un EA, aunque en este estudio no debe utilizarse una dosis superior a 3 mg QD. Si un Investigador Principal (IP) considera que es necesario un ajuste de la dosis por una razón distinta a un EA (p. ej., una pérdida de peso exagerada), la decisión debe discutirse con el

15 Patrocinador antes de cambiar la dosis.

Todos los cambios en la dosis, que no sean la titulación de la dosis por protocolo, deben ser registrados como una violación del protocolo, independientemente de la justificación del ajuste de la dosis.

- Se impartirá una amplia formación a los pacientes sobre la administración del fármaco, que incluirá material educativo. Se proporcionarán materiales de formación específicos del estudio tanto al personal investigador como a los participantes y cuidadores del estudio.
- 20

Evaluaciones de pacientes

- El cumplimiento de los requisitos del diseño del estudio es esencial y necesario para su
- 25 modalidad. Las evaluaciones ejemplares de los pacientes incluyen una revisión de la historia clínica, un examen físico, un examen completo de la piel, la medición de la altura, el peso, perímetro de la cintura, evaluación de la composición corporal, prueba de embarazo (si procede), cuestionarios diarios sobre el hambre, evaluación global del hambre y la evaluación del PHQ-A o PHQ-9, la C-SSRS, el SF-12 o el SF-10, la
- 30 IWQOL, la FSH, la HbA1c y el panel de lípidos en ayunas.

Todas las evaluaciones de cribado deben completarse y revisarse, para confirmar que los posibles pacientes cumplen todos los criterios de elegibilidad. El investigador mantendrá un registro de cribado para anotar los detalles de todos los pacientes examinados y

confirmar la elegibilidad o registrar las razones del fracaso del cribado, según corresponda.

Cuando se programen al mismo tiempo, el orden de los procedimientos debe ser el siguiente: obtener los signos vitales, realizar un electrocardiograma (ECG) de 12

- 5 derivaciones y realizar extracciones de sangre (en el punto de tiempo especificado, si procede). Se pueden hacer ajustes dependiendo de las circunstancias específicas y en consulta con el Patrocinador.

EQUIVALENTES

- 10 Las divulgaciones de todas y cada una de las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en el presente documento se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Aunque esta invención se ha divulgado con referencia a aspectos específicos, es evidente que otros aspectos y variaciones de esta invención pueden ser concebidos por otros expertos en la materia sin apartarse del
- 15 verdadero espíritu y alcance de la invención. Las reivindicaciones adjuntas deben interpretarse de manera que incluyan todos esos aspectos y variaciones equivalentes.