

MÉTODOS PARA TRATAR LA OBESIDAD CON UN AGONISTA DE MC4R

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud estadounidense n.º 63/388.580, presentada el 12 de julio de 2022; y la solicitud estadounidense n.º 63/426.610, presentada el 18 de noviembre de 2022; el contenido completo de cada una de las solicitudes anteriores se incorpora a la presente mediante referencia.

ANTECEDENTES

Existe la necesidad de tratamiento de la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad, incluida la obesidad no genética y los trastornos relacionados (por ejemplo, obesidad hipotalámica).

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente descripción presenta, *entre otros*, tratamientos para la obesidad, por ejemplo, una obesidad no genética, por ejemplo, obesidad hipotalámica, con un compuesto (por ejemplo, un agonista de MC4R) o una composición de este. 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), (por ejemplo, como se describe en la presente) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El agonista de MC4R, por ejemplo, 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 de este, se puede proporcionar como una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un polietilenglicol (por ejemplo, un polietilenglicol modificado) o un lípido (por ejemplo, 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, tal como un lípido de diacilo neutro o un fosfolípido.

El agonista de MC4R o composición del mismo puede proporcionarse en una forma de dosificación unitaria. Por ejemplo, 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 mg, por ejemplo, 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 la composición de este se puede administrar a un sujeto diariamente, semanalmente o mensualmente. En una modalidad, el agonista de MC4R o composición de este se administra diariamente, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día

o tres veces al día. En una modalidad, el agonista de MC4R o la composición de este se administra semanalmente, por ejemplo, una vez cada semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas. En modalidades, el agonista de MC4R o composición de este se administra diariamente durante un período de al menos 3 semanas, por ejemplo, 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.

En modalidades, el método comprende administrarle el agonista de MC4R o una composición de este en una forma de dosificación unitaria adecuada para inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, al sujeto. En modalidades, la forma de dosificación unitaria se dispone dentro de un dispositivo de suministro, por ejemplo, una jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (por ejemplo, bomba de infusión implantable) o un sistema de suministro osmótico. En modalidades, el agonista de MC4R se administra por vía subcutánea, por ejemplo, mediante inyección subcutánea.

En modalidades, el sujeto es obeso, por ejemplo, gravemente obeso. En modalidades, el sujeto tiene obesidad severa de inicio temprano. En modalidades, el sujeto es hiperfágico. En modalidades, el sujeto experimenta hambre severa. En modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 25 kg/m² (por ejemplo, ≥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 mayor) antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 35 kg/m² (por ejemplo, ≥36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m² o mayor) antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 40 kg/m² (por ejemplo, ≥41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m² o mayor) antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En modalidades, el sujeto tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 45 kg/m² (por ejemplo, ≥46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m² o mayor) antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En modalidades, el sujeto tiene un BMI mayor que el percentil 85-95 antes de la administración del agonista de MC4R o una composición de este, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

En modalidades, el sujeto ha fallado en una o más terapias previas, por ejemplo,

ejercicio, dieta o terapias conductuales, antes de la administración del agonista de MC4R o composición de este, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista, o en el momento de la primera administración.

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

10 En modalidades, la administración del agonista de MC4R o composición de este 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 aproximadamente 1 kg a 6 kg después de 2 semanas de tratamiento, o aproximadamente 2 kg a 12 kg después de 4 semanas de tratamiento, o aproximadamente 4 kg a 24 kg después de 8 semanas de tratamiento, o aproximadamente 8 kg a 48 kg después de 16 semanas de tratamiento. En modalidades, la administración del agonista de MC4R o composición de este da como resultado una reducción del BMI en aproximadamente 1%, 2%, 3%, 5%, 6%, 7%, 15 8%, 9%, 10% o más, por ejemplo, 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.

20 En modalidades, la administración del agonista de MC4R o composición de este produce una disminución no detectable/significativa en el gasto de energía en reposo (Ree) en el sujeto, por ejemplo, durante un período de 24 horas, una semana o 30 días o más, por ejemplo, en comparación con un Ree de control (por ejemplo, el Ree en el sujeto antes del tratamiento o un Ree predeterminado, por ejemplo, en sujetos de BMI similar previo al tratamiento, por ejemplo, cuando se expresa como Ree por kg de masa corporal magra).

25 En modalidades, la administración del agonista de MC4R o composición de este produce una reducción en la ingesta de alimentos de al menos 5 kcal/kg/día, por ejemplo, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 o más kcal/kg/día. En modalidades, la reducción en la ingesta de alimentos es relativa a la ingesta de alimentos al inicio del estudio. En modalidades, la ingesta de alimentos de referencia es de al menos 100 kcal/kg/día, por ejemplo, para un sujeto pediátrico a aproximadamente 1 año de edad. En modalidades, la ingesta de alimentos de referencia es de al menos 40 kcal/kg/día, por ejemplo, para un sujeto pediátrico, por 30 ejemplo, en la adolescencia tardía.

35 En modalidades, la administración del agonista de MC4R o composición de este da como resultado una reducción en la circunferencia de la cintura del sujeto en comparación con un control (por ejemplo, la circunferencia de la cintura del sujeto antes del tratamiento), como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En modalidades, la administración del agonista de MC4R o composición de este da como resultado un aumento no detectable en la presión arterial (por ejemplo, presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con la presión arterial del sujeto antes del

tratamiento, como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento. En modalidades, la administración del agonista de MC4R o composición de este da como resultado una reducción en la presión arterial (por ejemplo, presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con la presión arterial del sujeto antes del tratamiento, como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento. En modalidades, la administración del agonista de MC4R o composición de este da como resultado una reducción en la sangre sistólica del sujeto de al menos 3 mmHg (por ejemplo, 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, como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento. En modalidades, la administración del agonista de MC4R o composición de este da como resultado una reducción en la presión arterial diastólica del sujeto de al menos 4 mmHg (por ejemplo, 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, como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En modalidades, la administración del agonista de MC4R o una composición de este da como resultado una reducción del hambre en un sujeto. La reducción del hambre puede resultar en una reducción de la ingesta de alimentos, disminución del gasto de energía en reposo (Ree), reducción de peso, reducción de la circunferencia de la cintura y/o reducción de la presión arterial en el sujeto.

En modalidades, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un ser humano. En una modalidad, el sujeto es un adulto (por ejemplo, 18 años de edad o más). En una modalidad, el sujeto es un sujeto pediátrico, por ejemplo, un niño.

En modalidades, el método comprende además adquirir conocimiento del genotipo del sujeto, por ejemplo, adquirir conocimiento del genotipo de un gen agonizable de la vía MC4R, por ejemplo, un gen enumerado en la Tabla 1. En modalidades, el conocimiento se adquiere directamente, por ejemplo, de una muestra (por ejemplo, una muestra de sangre, suero, orina o tejido (por ejemplo, biopsia)) del sujeto.

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

modalidades, la secuencia predeterminada, por ejemplo, mutación, se detecta en el sujeto. En modalidades, la secuencia predeterminada, por ejemplo, mutación, se detecta en una molécula de ácido nucleico o un polipéptido en una muestra del sujeto. En modalidades, la muestra comprende células de una sangre, suero, orina o tejido (por ejemplo, biopsia) del sujeto. En modalidades, el método comprende adquirir conocimiento del genotipo del sujeto, por ejemplo, adquirir conocimiento del genotipo de, por ejemplo, una mutación en un gen enumerado en

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) es Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-ciclo(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO:148) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. 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.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento pueden usarse en la práctica o prueba de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante referencia en su totalidad. Además, los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser taxativos. Otras características, objetos y ventajas de la descripción serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una gráfica del cambio porcentual en el índice de masa corporal (BMI) desde el inicio de cinco sujetos durante un período de aproximadamente cinco a ocho meses. Estos sujetos participaron en un estudio de extensión a largo plazo que investigó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un agonista de MC4R ejemplar, SEQ ID NO: 140, para el tratamiento de la obesidad hipotalámica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente descripción se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que la obesidad, específicamente una obesidad no genética que incluye obesidad hipotalámica y

otros trastornos relacionados, puede tratarse en un sujeto mediante la administración de un agente terapéutico dirigido a la vía del receptor de melanocortina 4 (MC4R), por ejemplo, un agonista de MC4R. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad hipotalámica. En una modalidad, se ha identificado que el sujeto tiene o se le ha diagnosticado obesidad hipotalámica. En una modalidad, la administración de un agonista de MC4R a un sujeto conduce a una pérdida de peso significativa, disminución del hambre y/o un aumento en el gasto de energía en el sujeto. Los agonistas de MC4R de ejemplo, así como las formulaciones y métodos de uso relacionados se describen con más detalle en la presente.

Definiciones

Tal como se usa en la presente, "aproximadamente" generalmente significa un grado de error aceptable para la cantidad medida dada la naturaleza o 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 "adquirir", tal como se usan los términos en la presente, se refiere a obtener la posesión de una entidad física, o un valor, *por ejemplo*, un valor numérico, o el conocimiento de (por ejemplo, el conocimiento de la secuencia o estado mutacional de) un genotipo o un ácido nucleico o polipéptido, al "adquirir directamente" o "adquirir indirectamente" la entidad física, el valor o el conocimiento. "Adquirir directamente" significa realizar un proceso físico (*por ejemplo*, 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 (*por ejemplo*, un laboratorio de terceros que adquirió directamente la entidad física, el valor o el conocimiento). Adquirir directamente una entidad física incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física, *por ejemplo*, un material de partida. Los cambios de ejemplo incluyen hacer una entidad física a partir de dos o más materiales de partida, cizallar o fragmentar una sustancia, separar o purificar una sustancia, combinar dos o más entidades separadas en una mezcla, realizar una reacción química que incluye romper o formar un enlace covalente o no covalente. Adquirir directamente un valor o conocimiento incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia. Los ejemplos incluyen realizar un proceso analítico que incluye un cambio físico en una sustancia, *por ejemplo*, una muestra, analito o reactivo (a veces denominado en la presente "análisis físico"), realizar un método analítico, *por ejemplo*, un método que incluye uno o más de los siguientes: separar o purificar una sustancia, *por ejemplo*, un analito, o un fragmento u otro derivado de este, de otra sustancia; combinar un analito, o fragmento u otro derivado de este, con otra sustancia, *por ejemplo*, un amortiguador, solvente o reactivo; o cambiar la estructura de un analito, o un fragmento u otro derivado de este, *por ejemplo*, 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 de este, por *ejemplo*, rompiendo o formando un enlace covalente o no covalente, entre un primer y un segundo átomo del reactivo.

Tal como se usa en la presente, el término “funcional”, tal como se aplica a un alelo, por ejemplo, de un gen agonizable de la vía de MC4R, se refiere a un alelo que tiene, por ejemplo, al menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 u 80% de la actividad de un alelo de referencia, por ejemplo, un alelo de tipo salvaje.

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

Tal como se usa en la presente, el término “gen agonizable de la vía de MC4R” se refiere a un gen asociado con un fenotipo que se puede modular, por ejemplo, mejorar o disminuir, mediante la modulación de MC4R, por ejemplo, MC4R agonizante, por ejemplo, con un agonista de MC4R. En una modalidad, el fenotipo es hiperfagia, apetito, apetito no deseado, obesidad, peso, masa corporal o un síndrome metabólico (por ejemplo, diabetes) y el fenotipo está, por ejemplo, modulado, por ejemplo, reducido o mejorado.

En una modalidad, la expresión “gen agonizable de la vía de MC4R” no incluye el gen del receptor de melanocortina 4 (MC4R). En una modalidad, el término “gen agonizable de la vía MC4R” no incluye POMC. En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende ninguno de POMC, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1 (PCSK1, también llamado PC1/3), MAGE-like-2 (MAGEL2), receptor de leptina (leptina-R), leptina, receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2C, acoplado a proteína G (receptor de 5-HT2c), hélice de bucle de hélice nesciente 2 (NhHL2, también llamado NSCL2), prohormona convertasa, carboxipeptidasa E (CPE) y 1 de mente única (Sim1). En una modalidad, el gen agonizable de la vía de MC4R no comprende ningún gen descrito en WO2013/102047 o WO 2017/059076, cuyo contenido completo se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

En una modalidad, al menos uno de los alelos MC4R es funcional, por ejemplo, tiene al menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 u 80% de la actividad de un alelo de referencia, por ejemplo, un alelo de tipo salvaje, por ejemplo, tal como se mide mediante un ensayo funcional. En una modalidad, uno de los alelos MC4R es funcional. En una 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 no son funcionales. (Un alelo no funcional es un alelo que no es funcional, tal como se define funcional en la presente.) En 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 de MC4R distinto de MC4R es funcional, por ejemplo, tiene al menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 u 80% de la actividad de un alelo de referencia, por ejemplo, un alelo de tipo salvaje, por ejemplo, tal como se mide mediante un ensayo funcional. En una modalidad, un alelo de un gen agonizable de la vía MC4R distinto de MC4R es funcional. En una modalidad, ambos alelos de un gen agonizable de la vía MC4R que no sea MC4R son funcionales. En una modalidad, el sujeto es heterocigoto en un gen agonizable de la vía MC4R distinto de MC4R y ambos alelos son funcionales. En una modalidad, el sujeto es homocigoto en un gen agonizable de la vía MC4R distinto de MC4R para un alelo funcional.

En una modalidad, ambos alelos de MC4R no son funcionales. (Un alelo no funcional es un alelo que no es funcional, como se define funcional en la presente). En 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, una modificación epigenética, por ejemplo, una modificación de histona, por ejemplo, acetilación o metilación de nucleobase, por ejemplo, metilación de citosina, está presente y se asocia con el fenotipo del gen agonizable de la vía MC4R, por ejemplo, hiperfagia, apetito, apetito no deseado, obesidad, peso, masa corporal o un síndrome metabólico (por ejemplo, diabetes)

En una modalidad, la modificación epigenética se asocia con un gen agonizable de la vía de MC4R. En una modalidad, la modificación epigenética se asocia con MC4R.

En una modalidad, la modificación epigenética se asocia con un gen agonizable de la vía de MC4R distinto de MC4R. En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende ninguno de POMC, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1 (PCSK1, también llamado PC1/3), MAGE-like-2 (MAGEL2), receptor de leptina (leptina-R), leptina, receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2C, acoplado a proteína G (receptor de 5-HT2c), hélice de bucle de hélice naciente 2 (NhHL2, también llamado NSCL2), prohormona convertasa, carboxipeptidasa E (CPE) y 1 de mente única (Sim1). En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende ningún gen descrito en WO2013/102047 o WO 2017/059076, cuyo contenido completo se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad. Tal como se usa en la presente, el término “obeso” se refiere a un sujeto que tiene un índice de masa corporal (BMI) dentro de los intervalos definidos como “obeso” por el Centro para el Control de Enfermedades (por ejemplo, URL.cdc.gov/obesity/defining.html y www.cdc.gov/obesity/childhood-/defining.html, consultado por última vez el 26 de agosto de

2012) o según lo definido por las “Pautas clínicas sobre la identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos” de los Institutos Nacionales de Salud. El BMI se obtiene dividiendo el peso de un sujeto, por ejemplo, en kilogramos (kg) por el cuadrado de la altura del sujeto, por ejemplo, en metros (m). Por ejemplo, un adulto que tiene un BMI de 30 kg/m² o más se considera obeso. Por ejemplo, un adulto con un BMI de 25,0 a 29,9 kg/m² se considera con sobrepeso; un adulto con un BMI de 18,5 a 24,9 kg/m² se considera con un rango de peso normal o saludable; y un adulto con un BMI de menos de 18,5 kg/m² se considera con bajo peso. Por ejemplo, un adulto que tiene una altura de 5 pies y 9 pulgadas con un peso corporal de 203 libras o más se considera obeso. Para un sujeto pediátrico, por ejemplo, niños y adolescentes, obeso se refiere a un sujeto que tiene un BMI igual o superior al percentil 85° a 95° para sujetos pediátricos, por ejemplo, niños y adolescentes, de la misma edad y sexo.

Tal como se usa en la presente, el término “puntaje Z de BMI” se refiere al número de desviaciones estándar en las que el valor absoluto de BMI diverge del BMI medio de una población de interés. Por ejemplo, una puntuación Z de BMI de +1,0 indica que el BMI del sujeto es una (1) desviación estándar por encima del BMI medio (por ejemplo, aproximadamente en el percentil 84 de la población para el BMI) de la población de interés. En una modalidad, la puntuación Z de BMI de un paciente pediátrico obeso es igual o superior a una puntuación Z de BMI de +1,04 a +1,65 o mayor, correspondiente a un BMI igual o superior al percentil 85 a 95 para el sujeto pediátrico en relación con una población de sujetos pediátricos de la misma edad y sexo.

Tal como se usa en la presente, los términos “Impacto del peso en la calidad de vida (IWQOL)” e “Impacto del peso en la calidad de vida-Lite” se refieren a un cuestionario psicométrico para sujetos obesos y con sobrepeso para evaluar las ramificaciones de la obesidad en la capacidad del sujeto para vivir satisfactoriamente, en donde las puntuaciones son evaluadas individualmente por el sujeto o un tutor del sujeto. En una modalidad, la puntuación IWQOL o IWQOL-Lite disminuye cuando el sujeto desarrolla obesidad hipotalámica en relación con una puntuación IWQOL o IWQOL-Lite de referencia, por ejemplo, la puntuación IWQOL o IWQOL-Lite antes de desarrollar obesidad hipotalámica. En una modalidad, la puntuación IWQOL o IWQOL-Lite aumenta después de la administración de una terapia que mejora los síntomas de la obesidad hipotalámica, en relación con una puntuación IWQOL o IWQOL-Lite de referencia, por ejemplo, la puntuación IWQOL o IWQOL-Lite antes de la administración de la terapia.

Tal como se usa en la presente, un “promedio semanal de la puntuación de hambre máxima diaria” se refiere al promedio o media de la puntuación de hambre máxima diaria de un sujeto durante un período de semana o siete días.

Un sujeto "gravemente obeso" o un sujeto que tiene "obesidad grave" se refiere a un

sujeto que tiene un BMI de 35 kg/m² o mayor, por ejemplo, 40 kg/m² o mayor. Por ejemplo, un sujeto gravemente obeso tiene más del 100% del peso corporal ideal (normal y saludable).

Tal como se usa en la presente, "inicio temprano", por ejemplo, como en la obesidad de inicio temprano, se refiere a un inicio (por ejemplo, la primera aparición de uno o más síntomas de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente, por ejemplo, obesidad) que ocurre en un sujeto antes de la edad adulta, por ejemplo, durante la infancia, por ejemplo, cuando el sujeto tiene menos de 18 años de edad o menos (por ejemplo, 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, por ejemplo, cuando el niño tiene menos de 12 años de edad o cuando el niño tiene menos de 6 años de edad).

Tal como se usa en la presente, el término "síndrome metabólico" se refiere a un grupo de síntomas que ocurren juntos y aumentan el riesgo de enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes tipo 2. Según la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, el síndrome metabólico también conocido como Síndrome X) está presente si un sujeto tiene tres o más de los siguientes signos: 1) Presión arterial igual o superior a 130/85 mmHg; 2) Azúcar en sangre 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 superiores a 150 mg/dL. El síndrome metabólico se puede diagnosticar analizando la presión arterial, 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 del sujeto.

Tal como se usa en la presente, el término "agonista" se refiere a cualquier compuesto químico, ya sea de origen natural o sintético, que, al interactuar con (*por ejemplo*, unirse a) su objetivo, por ejemplo, MC4R, aumenta la actividad de señalización de 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 lo tanto, tiene una eficacia de más del 100%), un agonista completo (*es decir*, un compuesto que provoca una respuesta máxima después de la ocupación y activación del receptor) o un agonista parcial (*es decir*, un compuesto que puede activar los receptores pero que no puede provocar la respuesta máxima del sistema receptor).

Tal como se usa en la presente, "tratar" incluye lograr uno o más de los siguientes resultados: reducir el peso corporal (medido, por ejemplo, por un índice de masa corporal (BMI) y/o peso corporal), por ejemplo, en comparación con un control (por ejemplo, peso corporal antes del tratamiento o un peso corporal predeterminado); reducir la circunferencia de la cintura, por ejemplo, en comparación con un control (por ejemplo, circunferencia de la cintura antes del tratamiento o una circunferencia de la cintura predeterminada); reducir el

nivel de hambre, por ejemplo, en comparación con un control (por ejemplo, nivel de hambre antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado); aumentar el gasto de energía en reposo (REE), por ejemplo, en comparación con un control (por ejemplo, REE antes del tratamiento o un REE predeterminado); disminuir la ingesta de alimentos, por ejemplo, en comparación con un nivel de control (por ejemplo, antes del tratamiento o una ingesta de alimentos predeterminada); mejorar o mejorar un síntoma clínico o indicadores asociados con un trastorno descrito en la presente tal como obesidad, síndrome de Prader Willi, síndrome de Smith-Magenis, por ejemplo, diabetes tipo II, afección prediabética, nivel en sangre de hemoglobina A1C (Hb1Ac) superior al 6%, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, insensibilidad a la insulina o intolerancia a la glucosa; retrasar, inhibir o prevenir la progresión de la obesidad y/o indicaciones relacionadas con la obesidad; o retrasar, inhibir o prevenir parcial o totalmente la aparición o el desarrollo de obesidad o una indicación relacionada con la obesidad. Retrasar, inhibir o prevenir la progresión de la obesidad incluye, por ejemplo, retrasar, inhibir o prevenir la progresión de un sujeto que tiene un peso normal a la obesidad. En modalidades, un control es un valor de un parámetro medido antes del tratamiento mediante un agonista de MC4R descrito en la presente o un valor predeterminado. El término "tratar" incluye además reducir parcial o totalmente el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular y diabetes tipo 2 asociados con el síndrome metabólico, así como mejorar o mejorar un síntoma clínico o signos de síndrome metabólico asociados con el síndrome metabólico, como cualquiera de uno o más de los cinco indicadores enumerados anteriormente. Por ejemplo, el término "tratar" incluye retrasar, inhibir o prevenir la progresión de parámetros asociados con el síndrome metabólico, que incluyen resistencia a la insulina, eliminación de glucosa y parámetros de enfermedad cardiovascular que incluyen frecuencia cardíaca y presión arterial.

Tal como se usa en la presente, "inhibición" o "inhibe" puede incluir una reducción en un parámetro determinado, tal como un parámetro descrito en la presente. Por ejemplo, la inhibición de un parámetro, por ejemplo, actividad, puede ser de al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o más se incluye en este término. Por lo tanto, no es necesario que la inhibición sea del 100%.

"Tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento antes del inicio de la obesidad para prevenir, inhibir o reducir su aparición.

Tal como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un mamífero, por ejemplo, un ser humano. El sujeto también puede referirse a un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). En una modalidad, el sujeto es un sujeto pediátrico (por ejemplo, un sujeto menor de 21 o 18 años). En una

modalidad, el sujeto es un sujeto adulto (por ejemplo, un sujeto mayor de 18 o 21 años de edad).

Tal como se usa en la presente, el término "mutación" puede referirse a una secuencia de ácido nucleico alterada de un gen o fragmento de este en comparación con una secuencia de tipo salvaje. Por ejemplo, una mutación puede incluir una mutación puntual, mutación de desplazamiento de marco, mutación de sentido erróneo, inversión, eliminación, inserción, truncamiento, translocación cromosómica. En modalidades, una mutación puede dar como resultado que el gen o fragmento de este codifique una proteína no funcional, una proteína con actividad reducida (o una proteína parcialmente funcional) o una proteína con actividad alterada. Por ejemplo, una mutación de "pérdida de función" se refiere a una mutación que da como resultado que el gen o fragmento del mismo codifique una proteína no funcional, que tiene una actividad sustancialmente reducida en comparación con su contraparte de tipo salvaje (por ejemplo, una proteína no funcional tiene menos del 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o menos actividad que su contraparte de tipo salvaje). Por ejemplo, la mutación de "pérdida parcial de función" se refiere a una mutación que da como resultado que el gen o fragmento del mismo codifique una proteína parcialmente funcional, que tiene una actividad reducida en comparación con su contraparte de tipo salvaje (por ejemplo, una proteína parcialmente funcional tiene menos del 50% y más del 10% de la actividad de su contraparte de tipo salvaje).

Tal como se usa en la presente, "heterocigoto" se refiere a la presencia de dos alelos diferentes (que tienen secuencias de ácido nucleico diferentes) para un gen dado 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 falta de una mutación en el otro alelo del mismo gen en un sujeto (por ejemplo, un alelo mutante y un alelo de tipo salvaje para un gen dado). En otras modalidades, una "mutación heterocigótica" puede ser una mutación "heterocigótica compuesta", que se refiere a la presencia de una mutación (por ejemplo, mutación de pérdida de función o mutación de pérdida parcial de función) en un alelo para un gen dado y una mutación diferente (por ejemplo, mutación de pérdida de función o mutación de pérdida parcial de función) en el otro alelo para el mismo gen (por ejemplo, dos alelos diferentes que están mutados, por ejemplo, no funcionales o parcialmente funcionales). En modalidades, donde una mutación heterocigótica compuesta incluye dos alelos no funcionales, el genotipo puede ser un genotipo nulo o un genotipo funcionalmente deficiente.

Tal como se usa en la presente, "homocigoto" se refiere a la presencia de dos alelos idénticos para un gen dado. En algunas modalidades, una "mutación homocigótica" se refiere a la presencia de dos alelos mutantes para un gen dado, donde los dos alelos mutantes son idénticos.

Tal como se usa en la presente, "genotipo nulo" se refiere a la presencia de dos alelos

no funcionales de un gen en un sujeto.

Tal como se usa en la presente, “forma de dosificación unitaria” se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosis unitarias para un sujeto que se va a tratar. 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 usa en la presente, “dosificación” se refiere a una cantidad o cantidad de un agente terapéutico. En algunas modalidades, una dosificación es la cantidad administrada al sujeto en una única administración, por ejemplo, en una única inyección, una única infusión o una única administración de una o más dosificaciones unitarias. En modalidades, una dosificación es la cantidad administrada al sujeto en múltiples administraciones, por ejemplo, múltiples inyecciones, múltiples infusiones o múltiples administraciones de una o más dosis unitarias. En otras modalidades, una dosificación puede referirse a la cantidad total administrada al sujeto en un determinado período de tiempo, por ejemplo, por día. En dichos ejemplos, la dosificación se denomina típicamente “dosificación diaria” o dosificación en términos de cantidad por día.

Tal como se usa en la presente, “hambre” o “nivel de hambre” se refiere al apetito, el deseo de consumir alimentos o la necesidad percibida de alimentos de un sujeto. En modalidades, el hambre o el nivel de hambre de un sujeto se puede cuantificar mediante el uso de una escala para obtener una puntuación de hambre. En modalidades, la escala para el hambre asigna una puntuación más alta para un sujeto que con más frecuencia (por ejemplo, a menudo o siempre) siente hambre insoportable y una puntuación más baja para un sujeto que con menos frecuencia (por ejemplo, a veces o nunca) siente hambre insoportable. Ver, por ejemplo, Sibilia. *Psychological Topics* 19 (2010), 2, 341-354. Por ejemplo, se puede usar una escala Likert para el hambre que asigna puntajes de 0 a 10 puntos (0=sin hambre; 10= hambre severa). En otros ejemplos, se puede usar una escala Likert para el hambre que asigna puntajes de 1 a 4 puntos, donde a un sujeto que nunca siente hambre insoportable se le asigna un puntaje de 1, donde a un sujeto que a veces siente hambre insoportable se le asigna un puntaje de 2, donde a un sujeto que a menudo siente hambre insoportable se le asigna un puntaje de 3, y donde a un sujeto que siempre siente hambre insoportable se le asigna un puntaje de 4. Ver *Id.*

Definiciones químicas seleccionadas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Se identifican los elementos químicos de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75° Ed., interior de la tapa, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente tal como se describe allí. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales

específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *Advanced Organic Chemistry*, 5° edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3° edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Las estructuras químicas y las fórmulas establecidas en la presente se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las técnicas químicas. Además, todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante referencia en su totalidad.

La nomenclatura utilizada para definir los péptidos es la utilizada típicamente en la técnica, donde el grupo amino en el extremo N aparece a la izquierda y el grupo carboxilo en el extremo C 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 muestra un rango de valores, se pretende que abarque cada valor y subintervalo dentro del rango. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" pretende abarcar, alquilo 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 C₅-C₆.

Los compuestos útiles para poner en práctica los métodos descritos en la presente pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, existen en una cantidad de formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros y mezclas de estos se incluyen en el alcance de la presente descripción. Los compuestos racémicos pueden separarse utilizando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral o resolverse para proporcionar enantiómeros individuales utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y usarse para preparar compuestos quirales de la descripción.

Los compuestos útiles para poner en práctica los métodos descritos en la presente también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H 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 usa en la presente pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos utilizados en la presente descripción

contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos usados en la presente descripción contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido a través del contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, hidriódico o fosfórico y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (ver, por ejemplo, Berge et ál, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Determinados compuestos específicos utilizados en la presente descripción contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos. Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para su uso en la presente descripción.

Los compuestos útiles para poner en práctica los métodos descritos en la presente también pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la presente descripción. Los compuestos útiles para poner en práctica los métodos descritos en la presente pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente descripción y se pretende que se encuentren dentro del alcance de la presente descripción.

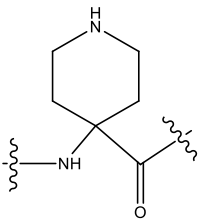
El término "solvato" se refiere a formas del compuesto que están asociadas con un disolvente, normalmente mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, metanol, etanol, ácido acético, DMSO, THF, éter dietílico y similares. Los compuestos que se describen en la presente se pueden preparar, por ejemplo, en forma cristalina y se pueden solvatar. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables y además incluyen tanto

solvatos estequiométricos como no estequiométricos.

El término "hidrato" se refiere a un compuesto que está asociado con 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 de compuesto en el hidrato. Por lo tanto, un hidrato de un compuesto puede representarse, por ejemplo, mediante la fórmula general $R \cdot x H_2O$, donde R es el compuesto y donde x es un número mayor que 0.

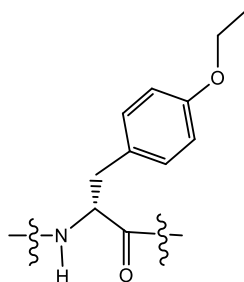
El término "tautómero" tal como se usa en la presente se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio mediante el movimiento de los electrones π y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés. La Tabla 1 proporciona la definición de las abreviaturas químicas utilizadas en la presente.

Tabla 1. Definiciones de abreviaturas químicas.

Símbolo	Significado
Abu	ácido α -aminobutírico
Ac	grupo acilo
Acc	Ácido 1-amino-1-ciclo (C_3 - C_9)alquil 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
5	Asp o D	ácido aspártico
	Bal	3-benzotienilalanina
	Bip	4,4'-bifenilalanina, representada por la estructura
10		
15	Bpa	4-benzoilfenilalanina
	4-Br-Phe	4-bromo-fenilalanina
	Cha	β -ciclohexilalanina
	hCha	homo-ciclohexilalanina
	Chg	Ciclohexilglicina
20	Cys o C	Cisteína
	hCys	Homocisteína
	Dab	Ácido 2,4-diaminobutírico
	Dap	Ácido 2,3-diaminopropiónico
	Dip	β,β -difenilalanina
25	Doc	Ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico con la estructura de:
30	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
35	3-Hyp	trans-3-hidroxi-L-prolina, es decir, ácido (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico
	4-Hyp	4-hidroxiprolina, es decir, ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico

	Ile o I	Isoleucina
	Leu o L	Leucina
	hLeu	Homoleucina
5	Lys o K	Lisina
	Met o M	Metionina
	β -hMet	β -homometionina
	1-Nal	β -(1-naftil)alanina
	2-Nal	β -(2-naftil)alanina
10	Nip	ácido nipecótico
	Nle	Norleucina
	Ole	ácido octahidroindol-2-carboxílico
	ORN	Ornitina
	2-Pal	β -(2-piridil)alanina
15	3-Pal	β -(3-piridil)alanina
	4-Pal	β -(4-piridil)alanina
	Pen	Penicilamina
	Pff	(S)-pentafluorofenilalanina
	Phe o F	Fenilalanina
20	hPhe	homofenilalanina
	Pro o P	Prolina
	hProP	Homoprolina
	Ser o S	Serina
	Tle	terc-leucina
25	Taz	β -(4-tiazolil)alanina
	2-Thi	β -(2-tienil)alanina
	3-Thi	β -(3-tienil)alanina
	Thr o T	Treonina
	Trp o W	Triptófano
30	Tyr o Y	Tirosina
	D-(Et) Tyr	tiene una estructura de



Val o V Valina

Algunas otras abreviaturas utilizadas en la presente se definen de la siguiente manera:

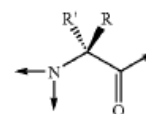
5

Boc:	terc-butiloxycarbonilo
Bzl:	Bencilo
DCM:	Diclorometano
Dic:	N,N-diisopropilcarbodiimida
10 DIEA:	diisopropiletilamina
Dmab:	4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil)-amino}bencilo
DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
DMF:	Dimetilformamida
DNP:	2,4-dinitrofenilo
15 Fm:	Fluorenilmetilo
Fmoc:	fluorenilmetiloxycarbonilo
Para:	Formilo
HBTU:	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
cHex	Ciclohexilo
20 HOAT:	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt:	1-hidroxi-benzotriazol
MBNA	4-metilbenzhidrilamina
Mmt:	4-metoxitritilo
NMP:	N-metilpirrolidona
25 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:	triisopropilano
30 Tos:	Tosilo
Trt	Tritilo
TFA:	ácido trifluoroacético
TFFH:	hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformidio
Z:	benciloxycarbonilo

35

A menos que se indique lo contrario, con la excepción del aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (por ejemplo, Ala) de aminoácidos en la presente descripción representan la estructura de -NH-C(R)(R')-CO- , en donde R y R' cada uno es, independientemente,

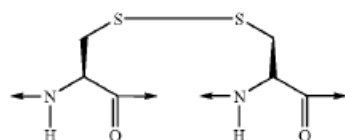
hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (por ejemplo, $R=CH_3$ y $R'=H$ para Ala), o R y R' pueden unirse para formar un sistema de anillos.



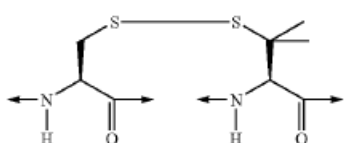
Para el aminoácido N-terminal, la abreviatura significa la estructura de:

La designación "NH₂", por ejemplo, como en Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO:13), indica que el extremo C del péptido está amidado. Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) (SEQ ID NO:107), o alternativamente Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH (SEQ ID NO:107), indica que el extremo C es el ácido libre.

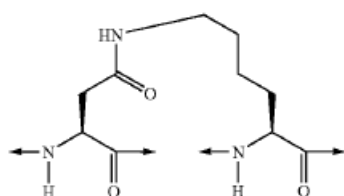
"-c(Cys-Cys)-" o "-ciclo(Cys-Cys)-" denota la estructura:



"-c(Cys-Pen)-" o "-ciclo(Cys-Pen)-" denota la estructura:

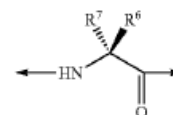
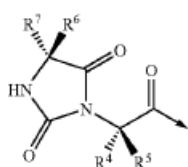


"-c(Asp-Lys)-" o "-ciclo(Asp-Lys)-" denota la estructura:

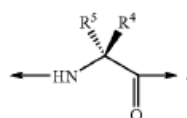


Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la descripción:

"Hidantoína-(C(O)-(A^a-A^b))" denota la estructura:

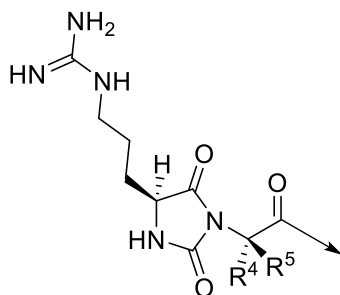


, en donde el aminoácido "A^a" tiene la estructura:

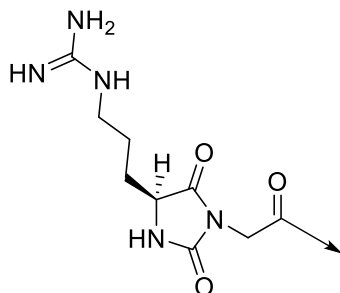


y el aminoácido "A^b" la estructura:

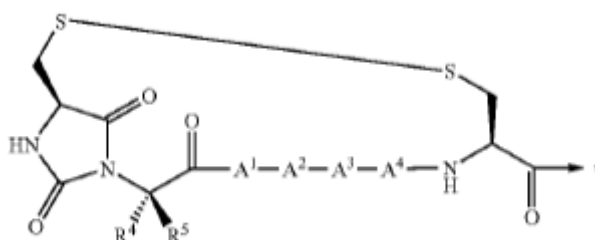
Por ejemplo, "Hidantoína-(C(O)-Arg-A^b))" tendría la siguiente estructura:



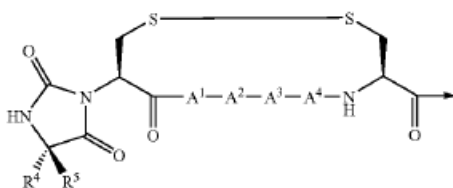
Por ejemplo, "Hidantoína-(C(O)-(Arg-Gly))" tendría la siguiente estructura:



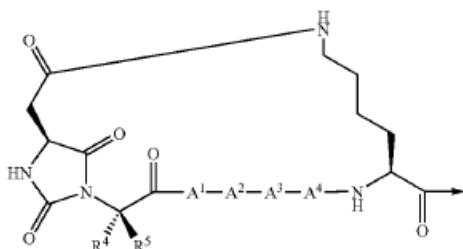
Por ejemplo, un compuesto representado como "c[Hidantoína(C(O)-(Cys-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys]-" tendría la siguiente estructura:



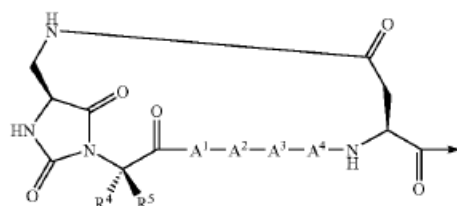
mientras que un compuesto representado como "c[Hidantoína(C(O)-(A^b-Cys))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys]-" tendría la estructura:



Para obtener más orientación, "c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Lys]-" representa el siguiente compuesto:



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, alquenoilo, alquenoilo 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 hidrocarburo que contiene uno o más átomos de carbono, donde múltiples átomos de carbono, si están presentes, están unidos por enlaces simples. El grupo hidrocarburo de alquilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

"Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo están sustituidos con uno o más radicales hidroxilo, tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo y similares.

"Alquilo sustituido" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se reemplazan con uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, amina (por ejemplo, -NH₂, -NHCH₃), -NO₂, guanidina, urea, amidina y -alquilo(C₁-C₂₀), en el que dicho -alquilo(C₁-C₂₀) puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan, independientemente para cada aparición, 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 da como resultado la producción de un ácido de alquilo. Los ejemplos no taxativos de ácidos de alquilo que contienen o consisten en -(CH₂)₀₋₂₀-COOH incluyen ácido 2-norbornano acético, ácido terc-butírico, ácido 3-ciclopentil propiónico y similares.

El término "halo" abarca fluoro, cloro, bromo y yodo.

Las guanidinas son un grupo de compuestos orgánicos que comparten un grupo funcional común con la estructura general (R¹R²N)(R³R⁴N)C=N-R⁵. El enlace central dentro de este grupo es una imina, y el grupo está relacionado estructuralmente con amidinas y ureas.

"Heteroalquilo" se refiere a un alquilo en donde uno o más de los átomos de carbono en el grupo hidrocarburo se reemplaza con uno o más de los siguientes grupos: amino, amido, —O—, —S— o carbonilo. En diferentes modalidades, están presentes 1 o 2 heteroátomos.

"Heteroalquilo sustituido" se refiere a un heteroalquilo en donde uno o más átomos de

hidrógeno del grupo hidrocarburo se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-(\text{C}_1\text{-C}_{20})$ alquilo, en donde dicho $-(\text{C}_1\text{-C}_{20})$ alquilo opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en halógenos, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-(\text{CH}_2)_{0-20}\text{-COOH}$. En diferentes modalidades, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes están presentes.

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

“Alquenilo sustituido” se refiere a un alquenilo en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-(\text{C}_1\text{-C}_{20})$ alquilo, en donde dicho $-(\text{C}_1\text{-C}_{20})$ alquilo opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en halógenos, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-(\text{CH}_2)_{0-20}\text{-COOH}$. En diferentes modalidades, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes están presentes.

“Ariilo” se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado, que contiene hasta tres sistemas de anillos conjugados o fusionados. Ariilo incluye grupos ariilo carbocíclico, ariilo heterocíclico y biarilo. Preferentemente, el ariilo es un anillo de 5 o 6 miembros. Los átomos preferidos para un ariilo heterocíclico son uno o más azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los ejemplos no taxativos de ariilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinolina, 2-imidazol, 9-antraceno y similares. Los sustituyentes ariilo se seleccionan del grupo que consiste en $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_{20})$, $-\text{alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_{20})$, halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_{20})$ sustituido con halógenos, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-(\text{CH}_2)_{0-20}\text{-COOH}$. En diferentes modalidades, el ariilo contiene 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

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

El término “resto hidrocarbonado (C_{1-12})” abarca alquilo, alquenilo y alquinilo y, en el caso de alquenilo y alquinilo, existe $\text{C}_2\text{-C}_{12}$.

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 se puedan seleccionar de una serie de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes. Para evitar dudas, el término significa independientemente que cuando se selecciona más de un sustituyente de una cantidad de posibles sustituyentes, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La designación “(aminoácido)_n” significa que un aminoácido se repite *n* veces. Por ejemplo, la designación “(Pro)₂” o “(Arg)₃” significa que los residuos de prolina o arginina se

repiten, respectivamente, dos o tres veces.

MC4R

hMC4R es una proteína codificada por una secuencia genómica que tiene el número de acceso de GenBank CH471077.2. Las mutaciones en el receptor MC4R son una causa asociada de obesidad infantil grave. Se ha observado que la prevalencia de portadores de mutaciones MC4R en una población obesa de inicio juvenil es de alrededor del 2,5%, con una prevalencia más alta del 6% entre los niños con obesidad grave. Los seres humanos con mutaciones MC4R muestran un fenotipo más o menos similar al que se ha descrito para los ratones con mutaciones en el gen MC4R. Los pacientes con deficiencia de MC4R muestran hiperfagia, hiperinsulinemia, aumento de la masa grasa, acompañado de masa corporal magra, densidad mineral ósea y aumentos de la tasa de crecimiento lineal, sin cambios en los niveles de cortisol, gonadotropina, tiroides y niveles de esteroides sexuales. En contraste con la delección de MC4R, la hiperfagia y la hiperinsulinemia tienden a disminuir con la edad en sujetos humanos. De manera similar a los ratones knockout MC4R, el fenotipo en portadores heterocigóticos es intermedio en comparación con los portadores homocigóticos. La hiperfagia exhibida observada en una comida de prueba es menos grave que la observada en personas con deficiencia de leptina. La gravedad de la disfunción de MC4R observada en los ensayos in vitro puede predecir la cantidad de alimento ingerido en una comida de prueba por el sujeto que alberga esa mutación particular y se correlaciona con el inicio y la gravedad del fenotipo obeso. Se han asociado al menos 90 mutaciones diferentes de MC4R con la obesidad y es probable que se descubran mutaciones adicionales en el MC4R, lo que lleva a un fenotipo de obesidad similar.

Los ejemplos de las mutaciones de MC4R que causan obesidad en humanos se describen, por ejemplo, en Farooqi *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation*, julio de 2000, vol. 106 (2), págs. 271-279 y Vaisse *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation*, julio de 2000, vol. 106(2), págs. 253-262, cuyas partes relevantes se incorporan a la presente mediante referencia).

Las mutaciones adicionales que potencialmente causan obesidad en 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.*, "Pharmacological characterization of 30 human melanocortin-4 receptor polymorphisms with the endogenous proopiomelanocortin-derived agonists, synthetic agonists, and the endogenous agouti-related protein antagonist." *Biochemistry*, 8 de junio de 2010; 49(22): 4583-600, cuyas partes relevantes se incorporan a la presente mediante referencia.

Otros ejemplos de mutaciones que potencialmente causan obesidad en humanos son

las enumeradas en Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), una base de datos de genes humanos y trastornos genéticos, con el número de acceso 155541 (MC4R) (más precisamente, los números de acceso 155541.0001-155541.0023) en la URL <http://omim.org/entry/155541>. Los ejemplos representativos incluyen 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 a la presente mediante referencia. Las mutaciones ilustrativas adicionales en MC4R se describen en Lee. *Annals Acad. Med.* 38.1(2009):34-44.

En modalidades de ejemplo, la mutación MC4R da como resultado la retención de la actividad de señalización MC4R. Las mutaciones en la secuencia genómica que codifica MC4R pueden detectarse mediante los métodos conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, la secuencia genómica se puede clonar usando cebadores de nucleótidos, tales como, *por ejemplo*, los cebadores descritos en Farooqi *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation*, julio de 2000, vol. 106 (2), págs. 271-279 y Vaisse *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation*, julio de 2000, vol. 106(2), págs. 253-262, y la secuencia clonada se analizó utilizando secuenciadores y software disponibles comercialmente.

La actividad de MC4R se puede medir mediante los métodos conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, las células se pueden transfectar de forma transitoria con el ADN de MC4R clonado, las células transfectadas se pueden poner en contacto con un agonista de MC4R (*por ejemplo*, α -MSH) y el nivel intracelular de cAMP, el mensajero secundario de MC4R, se puede medir mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia descrito, *por ejemplo*, en Roubert *et al.*, *Journal of Endocrinology* (2010) 207, pp. 177-183. Se puede determinar una reducción en la señalización de MC4R comparando el nivel intracelular de cAMP producido en respuesta a un agonista dado por un MC4R de tipo salvaje con el producido por un MC4R mutante.

El agonista de MC4R puede unirse al MC4R directa o indirectamente. En una modalidad, el agonista de MC4R se une al MC4R en o cerca del bolsillo de unión al ligando. En una modalidad, el agonista de MC4R se une al MC4R en o cerca de la cavidad de unión a la proteína G. En una modalidad, el agonista de MC4R se une al MC4R se une en o cerca de un dominio transmembrana o bucle extracelular, por ejemplo, TM2, TM3, TM5, TM7, el2 y/o EL3. Se pueden ejemplificar interacciones adicionales del agonista de MC4R y el MC4R en *Nat Cell Research* (2021) 31: 1176-1189, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

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

El sistema de melanocortina, que incluye melanocortinas (MC), agutí, proteínas

relacionadas con agutí y sus receptores, integra señales hormonales, metabólicas y neuronales para controlar la homeostasis energética y regular el apetito, el gasto de energía y el peso corporal. Los MC, que incluyen la hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH), β -MSH, γ -MSH y ACTH, son una familia de hormonas peptídicas que se derivan de una proteína precursora llamada pro-opiomelanocortina (POMC). La activación del receptor MC4 (MC4R) en la vía POMC-MC4R aumenta el gasto de energía y disminuye la ingesta de alimentos. Ver, por ejemplo, Fan et al. Nature 1997;385:165-68. La vía POMC-MC4R incluye una serie de proteínas, tales como melanocortinas (MC), receptor MC4 (MC4R), POMC, proteína convertasa subtilisina/Kexina tipo 1 (PCSK1, también llamada PC1/3), MAGE-like-2 (MAGEL2), receptor de leptina (leptina-R), leptina, receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2C, acoplado a proteína G (receptor 5-HT2c), hélice de bucle de hélice nesciente 2 (NhHL2, también llamada NSCL2), prohormona convertasa, carboxipeptidasa E (CPE) y 1 de mente única (Sim1), que juntos contribuyen a la regulación de la homeostasis energética, por ejemplo, mediante la regulación del apetito y el gasto de energía. MC4R y otros componentes de la vía POMC-MC4R tienen un papel importante en la regulación del peso. Se informó que una mutación del gen MC4R resultó en obesidad de inicio temprano y severa. Se cree que otros defectos genéticos en la vía POMC-MC4R probablemente también conducen a la obesidad de inicio temprano y severa. Estos genes se denominan colectivamente “genes agonizables de la vía MC4R” y se proporcionan ejemplos a continuación. En una modalidad, el gen agonizable de la vía MC4R no comprende ninguno de POMC, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1 (PCSK1, también llamado PC1/3), MAGE-like-2 (MAGEL2), receptor de leptina (leptina-R), leptina, receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2C, acoplado a proteína G (receptor de 5-HT2c), hélice de bucle de hélice nesciente 2 (NhHL2, también llamado NSCL2), prohormona convertasa, carboxipeptidasa E (CPE) y 1 de mente única (Sim1). En una modalidad, el sujeto no exhibe una mutación genética o defecto genético en un gen agonizable de MC4R, por ejemplo, un gen agonizable de MC4R descrito a continuación.

ADP GTPasa 6 similar al factor de ribosilación (ARL6)

La GTPasa 6 similar al factor de ribosilación de ADP (ARL6), también conocida como BBS3, es un miembro de la subfamilia similar a ARF (similar al factor de ribosilación de ADP) de la familia ARF de proteínas de unión a GTP, que están involucradas en la regulación del tráfico intracelular. ARL6 está involucrado en el tráfico de proteínas de membrana en la base del orgánulo ciliar y media el reclutamiento en la membrana plasmática del complejo BBSoma. Junto con BBS1, ARL6 es necesario para el tráfico correcto de PKD1 a los cilios primarios. Junto con el complejo BBSome y LTZL1, ARL6 controla el tráfico ciliar de SMO y contribuye a la regulación de la vía de Sonic Hedgehog (SHH). Se cree que ARL6 puede regular el ensamblaje y desensamblaje de los cilios y los eventos de señalización ciliar posteriores,

como la cascada de señalización de Wnt. La isoforma 2 de ARL6 puede ser necesaria para la función y organización adecuadas de la retina. También se ha descrito una transcripción específica de la visión, que codifica la isoforma larga BBS3L.

Las mutaciones en el gen ARL6 se asocian con el síndrome de Bardet-Biedl (BBS), un trastorno genéticamente heterogéneo. El BBS es una forma de síndrome de Laurence-Moon-Beidl y se caracteriza por obesidad, retinopatía, discapacidad de aprendizaje, polidactilia, hipogenitalismo y retinitis pigmentosa 55. (*Ver, por ejemplo*, Young et al. Am. J. Med. Genet. 78(5):461-7 (2002)).

La secuencia del gen ARL6 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_008119.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico ARL6 humana ejemplar se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_001278293.3, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q9H0F7, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de ARL6 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen ARL6.

Inducido por ácido retinoico 1 (RAI1)

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. RAI1 regula positivamente la actividad transcripcional del RELOJ, un componente central del reloj circadiano. (*Ver, por ejemplo*, Williams et al. Am. J. Hum. Genet. 90(6):941-9 (2012)). RAI1 también regula la transcripción a través de la remodelación de la cromatina mediante la interacción con otras proteínas en la cromatina, así como proteínas en la maquinaria transcripcional básica. Se cree que RAI1 puede ser importante para el desarrollo embrionario y posnatal y puede estar involucrado en la diferenciación neuronal.

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

La secuencia del gen RAI1 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_007101.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de RAI1 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_030665.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q7Z5J4-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de RAI1 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que

tiene una mutación genética o defecto genético en el gen RAI1.

Coactivador del receptor de esteroides 1 (SRC1)

El coactivador del receptor de esteroides 1 (SRC1), también conocido como coactivador del receptor nuclear 1 (NCOA1), es un coactivador transcripcional para los receptores de hormonas esteroideas y nucleares. SRC1 es un miembro de la familia p160/SRC y, al igual que otros miembros de la familia, tiene actividad de histona acetiltransferasa y contiene una señal de localización nuclear, así como dominios bHLH y PAS. SRC1 se une directamente a los receptores nucleares y estimula las actividades transcripcionales de una manera dependiente de las hormonas. SRC1 participa en la coactivación de diferentes receptores nucleares, como los esteroides, los retinoides, la hormona tiroidea y los prostanoides. SRC1 también está involucrado en la coactivación mediada por los factores de transcripción STAT3, STAT5A, STAT5B y STAT6. 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 blancos y marrones y para mediar la respuesta de la hormona esteroide. También se han identificado variantes de transcripción empalmadas de manera alternativa que codifican diferentes isoformas.

Las mutaciones en SRC1 se han relacionado con la obesidad. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que SRC-1 modula la función de las neuronas hipotalámicas pro-opiomelanocortina (Pomc), que regulan la ingesta de alimentos y el peso corporal. Se encontraron variantes heterocigotas raras de SRC1 en individuos gravemente obesos que alteraron la actividad del indicador Pomc mediada por leptina en las células. (Ver, por ejemplo, Yang et al. Nat. Commun. 10(1):1718 (2019)).

La secuencia del gen SRC1 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_029014.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de SRC1 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_003743.5, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q15788-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de SRC1 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen SRC1.

Síndrome de Bardet-Biedl 19 (BBS19)

El síndrome de Bardet-Biedl 19 (BBS19), también conocido como homólogo de la proteína de transporte intraflagelar 27 (IFT27), es un pequeño componente similar a la GTPasa del complejo de transporte intraflagelar B, que es esencial para la biogénesis y el mantenimiento de los cilios. BBS19 promueve la salida del complejo BBSoma de los cilios a

través de su interacción con ARL6. BBS19 forma un subcomplejo dentro del complejo IFT B con IFT25 y evita la agregación de ARL6 libre de GTP, pero no se cree que esté involucrado en la entrada del complejo BBSoma en el cilio. (*Ver, por ejemplo*, Liew et al. Dev. Cell 31(3):265-278 (2014)). BBS19 también es necesario para la señalización de Hedgehog. Su papel en el transporte intraflagelar se observa principalmente en tejidos ricos en células ciliadas como el riñón y los testículos. El BBS19 es esencial para la fertilidad masculina, la espermiogénesis y la formación de flagelos espermáticos, desempeña un papel en el desarrollo temprano del riñón y puede estar involucrado en la regulación del inicio del brote ureteral.

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

La secuencia del gen BBS19 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_034205.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de BBS19 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_001177701.3, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q9BW83-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de BBS19 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen BBS19.

Síndrome de Bardet-Biedl 21 (BBS21)

El gen del síndrome de Bardet-Biedl 21 (BBS21), también conocido como marco de lectura abierto 37 del cromosoma 8 (C8orf37), codifica una proteína ampliamente expresada de 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 localiza conjuntamente con la tubulina poliglutamilada en la base del cilio primario en las células epiteliales del pigmento retiniano humano. Las mutaciones en el gen BBS21 se han asociado con el síndrome de Bardet-Biedl, la distrofia autosómica recesiva de conos y bastones (arCRD) y la retinitis pigmentosa (*Ver, por ejemplo*, Heon et al. Hum. Mol. Genet. 25(11):2283-2294 (2016)).

La secuencia del gen BBS21 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_032804.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de BBS21 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_177965.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q96NL8-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de BBS21 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen BBS21.

Proteína centrosomal 290 (CEP290)

La proteína centrosómica 290 (CEP290), también conocida como BBS14, codifica una proteína con trece supuestos dominios de superenrollamiento, una región con homología con

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

CEP290 está implicado en etapas tempranas y tardías en la formación de cilios y su asociación con CCP110 es necesaria para la inhibición de la formación de cilios primarios por CCP110. CEP290 puede desempeñar un papel en la ciliogénesis temprana en la desaparición de los satélites centriolares y en la transición de las vesículas ciliares primarias (PCV) a las vesículas ciliares tapadas (CCV). CEP290 también es necesario para el reclutamiento centrosomal de RAB8A y para el direccionamiento de proteínas satélite centriolas a centrosomas como el de PCM1. Es necesario 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. Requerido para el reclutamiento eficiente de RAB8A al cilio primario. En la zona de transición ciliar, CEP290 es parte del complejo de tipo tectónico, que se requiere para la ciliogénesis específica del tejido y puede regular la composición de la membrana ciliar. CEP290 está involucrado en la regulación de la integridad del complejo BBSome, específicamente para la presencia de BBS2, BBS5 y BBS8/TTC8 en el complejo, y en el direccionamiento ciliar de cargas de BBSome seleccionadas. CEP290 puede desempeñar un papel en el control de la entrada del complejo BBSoma a los cilios.

Las mutaciones en este gen se han asociado con varias ciliopatías, incluido el síndrome de Bardet-Biedl, la degeneración aislada de la retina, la nefronftisis (NPHP), el síndrome de Joubert, el síndrome de Senior-Loken (SLSN) y el síndrome letal neonatal de Meckel-Gruber (MKS). (Ver, por ejemplo, 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 n.º de acceso de GenBank NG_008417.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de CEP290 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_025114.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. O15078-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de CEP290 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen CEP290.

Transporte intraflagelar 74 (IFT74)

El transporte intraflagelar 74 (IFT74) es un componente central del transporte intraflagelar (IFT), un complejo multiproteico involucrado en el transporte de proteínas ciliares a lo largo de los microtúbulos axonémicos. Las proteínas IFT se encuentran en la base del cilio, así como dentro del cilio, donde se ensamblan en matrices largas entre la base ciliar y la punta. Específicamente, IFT74, junto con IFT81, forma un módulo de unión a tubulina que

media específicamente el transporte de tubulina dentro del cilio. IFT74 se une a la beta-tubulina a través de su región básica y es necesaria para la ciliogénesis.

Las mutaciones naturales en este gen están asociadas con el síndrome de Bardet-Biedl y la esclerosis lateral amiotrófica (demencia frontotemporal). (*Ver, por ejemplo*, Lindstrand et al. Am. J. Hum. Genet. 99(2):318-336 (2016)).

La secuencia del gen IFT74 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_053083.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de IFT74 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_001099222.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q96LB3-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de IFT74 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen IFT74.

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

El factor de transcripción de cremallera de leucina tipo 1 (LZTFL1), también conocido como BBS17, codifica una proteína expresada de forma 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

sónica hedgehog (SHH). Las mutaciones sin sentido en este gen están asociadas con una forma de síndrome de Bardet-Biedl. (*Ver, por ejemplo*, Deffert et al. Am. J. Med. Genet. A. 143A(2):208-213 (2007)). LZTFL1 también puede funcionar como un supresor tumoral; posiblemente interactuando con E-cadherina y el citoesqueleto de actina y regulando así la transición de las células epiteliales a las células mesenquimales. El empalme alternativo de LZTFL1 da como resultado múltiples variantes de transcripción.

La secuencia del gen LZTFL1 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_033917.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de LZTFL1 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_020347.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q9NQ48-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de LZTFL1 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen LZTFL1.

Subunidad 1 del Complejo de la Zona de Transición MKS (MKS1)

La subunidad 1 del complejo de la 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 una barrera que impide la difusión

de proteínas transmembrana entre los cilios y las membranas plasmáticas. MKS1 se localiza en el cuerpo basal y participa en la migración del centrosoma a la superficie celular apical durante la ciliogénesis temprana, se requiere para la formación del cilio primario en las células epiteliales ciliadas y se requiere para la estructura y función ciliar, incluido un papel en la regulación de la longitud y el número apropiado a través de la modulación de la duplicación del centrosoma. MKS1 también se requiere para la morfología de ramificación celular.

Las mutaciones en este gen dan como resultado el síndrome de Meckel tipo 1 y el síndrome de Bardet-Biedl tipo 13. (*Ver, por ejemplo*, 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 MKS1 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_013032.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de MKS1 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_017777.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q9NXB0-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de MKS1 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen MKS1.

Motivo tripartito que contiene 32 (TRIM32)

El motivo tripartito que contiene 32 (TRIM32), también conocido 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 ANILLO, una caja B tipo 1 y una caja B tipo 2, y una región de superenrollamiento. La proteína codificada por TRIM32 se localiza en los 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 BBS2.

Las mutaciones en TRIM32 se han asociado con distrofia muscular, cintura escapular, 8 autosómica recesiva y síndrome de Bardet-Biedl (*Ver, por ejemplo*, 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 n.º de acceso de GenBank NG_011619.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de TRIM32 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_012210.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q13049-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de TRIM32 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen TRIM32.

Repetición de WD que contiene efector de polaridad de célula plana (WDPCP)

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

Las mutaciones en este gen están asociadas con el síndrome de Bardet-Biedl y también pueden desempeñar un papel en el síndrome de Meckel-Gruber. (Ver, por ejemplo, Kim et al. Science 329(5997):1337-40 (2010)). El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción.

La secuencia génica de WDPCP humano se proporciona en el n.º de acceso a GenBank NG_028144.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de WDPCP humano ejemplar se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_001042692.3, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de aminoácidos ejemplar de WDPCP humano se proporciona en O95876-1, que se incorpora a la presente mediante referencia. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen WDPCP.

Proteína ribosómica S6 quinasa A3 (RPS6KA3)

La proteína ribosómica S6 cinasa A3 (RPS6KA3) es un miembro de la familia RSK (ribosómica S6 cinasa) de serina/treonina cinasas que actúa corriente abajo de la señalización de ERK (MAPK1/ERK2 y MAPK3/ERK1) y media la activación mitogénica e inducida por 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 la proliferación, supervivencia y diferenciación celular mediante la modulación de la señalización de mTOR y la represión de la función proapoptótica de BAD y DAPK1. En los fibroblastos, se requiere RPS6KA3 para la fosforilación estimulada por EGF de CREB1 e histona H3 en 'Ser-10', lo que da como resultado la posterior activación transcripcional de varios genes inmediatos-tempranos. 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 insulina, RPS6KA3 actúa indirectamente sobre la regulación de la transcripción de varios genes fosforilando GSK3B en 'Ser-9' e inhibiendo su actividad. RPS6KA3 también fosforila RPS6 en respuesta al suero o EGF a través de un mecanismo independiente de mTOR y promueve el inicio de la traducción al facilitar el ensamblaje del complejo de preiniciación. En respuesta a la insulina, RPS6KA3 fosforila EIF4B, mejorando la afinidad de EIF4B por el complejo EIF3 y estimulando la traducción dependiente de la tapa. RPS6KA3 está involucrado en la vía de detección de nutrientes mTOR mediante la fosforilación directa de TSC2 en 'Ser-

1798', 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 rapamicina independientemente de la vía PI3K/AKT. RPS6KA3 media la supervivencia celular fosforilando las proteínas proapoptóticas BAD y DAPK1 y suprimiendo su función proapoptótica. RPS6KA3 p representa la supervivencia de las células estrelladas hepáticas mediante la fosforilación de CEBPB en respuesta a la hepatotoxina tetracloruro de carbono (CCl4). RPS6KA3 también está implicado en la regulación del ciclo celular mediante la fosforilación del inhibidor de CDK CDKN1B, que promueve la asociación de CDKN1B con proteínas 14-3-3 y previene su translocación al núcleo y la inhibición de la progresión de G1. En las células dendríticas estimuladas por LPS, RPS6KA3 está involucrado en la macropinocitosis inducida por TLR4, y en las células de mieloma, actúa como efector de la señalización de transformación mediada por FGFR3, después de la fosforilación directa en Tyr-529 por FGFR3. RPS6KA3 n regula negativamente la fosforilación de MAPK1/3 inducida por EGF a través de la fosforilación de SOS1. RPS6KA3 hospforilaSOS1 en 'Ser-1134' y 'Ser-1161' que crean sitios de unión YWHAB e YWHA E 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 caracterizado por retraso psicomotor grave, dismorfismo facial, anomalías en los dedos y deformaciones esqueléticas progresivas. (Ver, por ejemplo, Delaunoy et al. Clin. Genet. 70(2): 161-6 (2006)).

La secuencia del gen RPS6KA3 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_007488.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de RPS6KA3 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_004586.3, que se incorpora a la presente mediante referencia. P51812-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de RPS6KA3 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen RPS6KA3.

Receptor de 5-hidroxitriptamina 2C (HTR2C)

El receptor 2C de 5-hidroxitriptamina (HTR2C) es un receptor acoplado a la proteína G de siete transmembranas para la 5-hidroxitriptamina (serotonina). HTR2C también funciona como receptor de diversos fármacos y sustancias psicoactivas, incluidos los derivados alcaloides del cornezuelo de centeno, 1-2,5,-dimetoxi-4-yodofenil-2-aminopropano (DOI) y 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 posteriores. Los miembros de la familia de la beta-arrestina inhiben la señalización a través de las proteínas G y median la activación

de vías de señalización alternativas. La señalización activa un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol-calcio que modula la actividad de la fosfatidilinositol 3-quinasa y las cascadas de señalización aguas abajo y promueve la liberación de iones Ca^{2+} de las reservas intracelulares. HTR2C también regula la actividad neuronal a través de la activación de los canales de calcio potenciales de receptores transitorios cortos en el cerebro y, por lo tanto, modula la activación de las neuronas pro-opiomelancortina y la liberación de CRH que luego regula la liberación de corticosterona. HTR2C desempeña un papel en la regulación del apetito y el comportamiento alimentario, las respuestas a los estímulos ansiogénicos y el estrés, y también desempeña un papel en la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa.

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

La secuencia del gen HTR2C humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_012082.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de HTR2C humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_001256760.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. P28335-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de HTR2C humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen HTR2C.

Supresor de quinasa de ras 2 (KSR2)

El supresor de quinasa de Ras 2 (KSR2) es una proteína de andamiaje intracelular involucrada en múltiples vías de señalización. En particular, KSR2 es un andamio regulado por radiación que conecta MEK a RAF. Se ha demostrado que KSR2 tiene una actividad de proteína quinasa muy baja y puede fosforilar MAP2K1 en varios residuos de Ser y Thr con una eficiencia muy baja *in vitro*. KSR2 actúa como activador alostérico de BRAF dependiente de MAP2K1/MEK1; al unirse a MAP2K1/MEK1, KSR2 se dimeriza con BRAF y promueve la fosforilación mediada por BRAF de MAP2K1/MEK1 (*Ver, por ejemplo*, Lavoie et al. Nature 554:549-553(2018)). La interacción con BRAF mejora la fosforilación mediada por KSR2 de MAP2K1 *in vitro*. KSR2 bloquea la actividad de la quinasa MAP3K8 y la señalización mediada

por MAP3K8. KSR2 también actúa como un regulador negativo de la activación mediada por MAP3K3 de las vías ERK, JNK y NF-kappa-B, inhibiendo la producción de interleucina-8 mediada por MAP3K3.

Las mutaciones en KSR2 están relacionadas con la hiperfagia en la infancia, la frecuencia cardíaca baja, la tasa metabólica basal reducida y la resistencia severa a la insulina, lo que sugiere que KSR2 es un regulador importante de la ingesta de energía, el gasto de energía y la utilización de sustratos en los seres humanos. (*Ver, por ejemplo, Pearce et al. Cel. 155(4):765-77 (2013).*)

La secuencia del gen KSR2 humano se proporciona con el n.º de acceso a GenBank NC_000012.12, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de KSR2 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_173598.6, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q6VAB6-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de KSR2 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen KSR2.

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 el componente de salida del reloj circadiano. La forma secretada de la proteína codificada también puede servir como quimioatrayente para las células precursoras neuronales en el bulbo olfatorio. Las proteínas de otros vertebrados que son similares al producto génico PROK2 se aislaron en función de la homología con el veneno de serpiente; las secreciones de la piel de rana y se ha demostrado que tienen diversas funciones.

Las mutaciones en PROK2 se asocian con hipogonadismo hipogonadotrópico 4 con o sin anosmia y síndrome de Kallmann. Se han encontrado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. (*Ver, por ejemplo, Dodé et al. PLoS Genet. 2(10):e175 (2006).*)

La secuencia del gen PROK2 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_008275.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de PROK2 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_001126128.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q9HC23-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de PROK2 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen PROK2.

Proteína Rab-23 relacionada con Ras (RAB23)

La proteína Rab-23 relacionada con Ras (RAB23) es una GTPasa pequeña de la superfamilia Ras. Las pequeñas GTPasas Rab están involucradas en la regulación de

diversas funciones celulares asociadas con el tráfico de membrana intracelular, incluida la autofagia y la respuesta inmunitaria a la infección bacteriana. Rabs realiza un ciclo entre una forma inactiva unida a GDP y una forma activa unida a GTP que es capaz de reclutar a membranas diferentes conjuntos de efectores aguas abajo directamente responsables de la formación, movimiento, anclaje y fusión de vesículas. Junto con SUFU, la proteína codificada por RAB23 evita la importación nuclear de GLI1 y, por lo tanto, inhibe la actividad del factor de transcripción de GLI1. RAB23 también regula GLI1 en la diferenciación de condrocitos, 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 la defensa contra patógenos, como *S. aureus*, al promover su captura por autofagosomas que luego se fusionan con lisosomas. RAB23 puede desempeñar un papel en el desarrollo del sistema nervioso central al antagonizar la señalización sónica de 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. (Ver, por ejemplo, Jenkins et al. Am. J. Hum. Genet. 80(6):1162-70 (2007)). El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción.

La secuencia del gen RAB23 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_012170.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de RAB23 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_016277.5, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q9ULC3-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de RAB23 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen RAB23.

Proteína accesoria 2 del receptor de melanocortina 2 (MRAP2)

La proteína accesoria 2 del receptor de melanocortina 2 (MRAP2) es una proteína accesoria del receptor acoplado a la proteína G que modula la señalización del receptor de melanocortina y participa 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 de receptores como la activación en respuesta a 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 al ligando de MC4R y la generación de AMPc mediada por MC4R. MRAP2 también puede actuar como un regulador negativo de MC2R (por ejemplo, al competir con MRAP por la unión a MC2R y altera la unión de corticotropina (ACTH) a MC2R). MRAP2 también puede regular la actividad de otros receptores de melanocortina (MC1R, MC3R y MC5R). MRAP2 se ha implicado en el control de la energía en roedores, especialmente a través del receptor de melanocortina-4.

Las deficiencias en MRAP2 se han asociado con la obesidad (por ejemplo, obesidad hiperfágica monogénica, hiperglucemia e hipertensión) tanto en niños como en adultos. (Ver, por ejemplo, Baron et al. Nat. Med. 25(11):1733-1738 (2019)).

La secuencia del gen MRAP2 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_051944.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de MRAP2 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_138409.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q96G30-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de MRAP2 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen MRAP2.

AF4/FMR2 Miembro de la familia 4 (AFF4)

El miembro 4 de la familia AF4/FMR2 (AFF4) es un componente del complejo del factor de elongación de la transcripción positiva b (P-TEFb), un componente central del complejo de súper elongación (SEC), que se requiere para aumentar la tasa catalítica de la transcripción de la ARN polimerasa II al suprimir la pausa transitoria por la polimerasa en múltiples sitios a lo largo del ADN. En el complejo SEC, AFF4 actúa como un andamio central que recluta otros factores a través de interacciones directas con proteínas ELL (por ejemplo, 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 Tat viral para estimular la expresión génica viral.

Se han encontrado aberraciones cromosómicas que involucran a ATF4 en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Las mutaciones sin sentido en AFF4 se han asociado con el síndrome de CHOPS (C para deterioro cognitivo y facies gruesa, H para defectos cardíacos, O para obesidad, P para afectación pulmonar y S para baja estatura y displasia esquelética). (Ver, por ejemplo, Izumi et al. Nat. Genet. 47(4):338-44 (2015)).

La secuencia del gen AFF4 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_030340.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de AFF4 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_014423.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q9UHB7-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de AFF4 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen AFF4.

Adenilato ciclasa 3 (ADCY3)

La adenilato ciclasa 3 (ADCY3) es una enzima asociada a la membrana y cataliza la formación del mensajero secundario monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). ADCY3 cataliza la formación de la molécula de señalización cAMP en respuesta a la señalización de la proteína G y participa en las cascadas de señalización desencadenadas por los receptores odorantes a través de su función en la biosíntesis de cAMP. ADCY3 se utiliza para la

percepción de odorantes, para la motilidad normal de los espermatozoides y la fertilidad masculina normal. ADCY3 también desempeña un papel en la regulación de los niveles de insulina y la acumulación de grasa corporal en respuesta a una dieta alta en grasas. ADCY3 se expresa ampliamente en varios tejidos humanos y puede estar involucrado en una cantidad de procesos metabólicos fisiológicos y fisiopatológicos. Se han identificado dos variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para ADCY3.

Las mutaciones de pérdida de función en ADCY4 se han asociado con la obesidad severa monogénica. (*Ver, por ejemplo*, Saeed et al. Nat. Genet. 50(2):175-179 (2018)).

La secuencia del gen ADCY3 humano se proporciona con el n.º de acceso a GenBank NC_000002.12, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de ADCY3 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_001320613.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. O60266-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de ADCY3 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen ADCY3.

Factor de transcripción bipartito (TUB)

El factor de transcripción bipartito de TUB (TUB) es un miembro de la familia Tubby de factores de transcripción bipartitos que funciona en la transducción de señales a partir de receptores acoplados a proteína G heterotriméricos. Se ha determinado la estructura cristalina para una proteína similar en ratón, que funciona como un regulador de la transcripción unido a la membrana que se transloca al núcleo en respuesta a la hidrólisis de fosfoinosítidos. TUB se une a membranas que contienen 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol y se ha demostrado que se une al ADN *in vitro*. TUB puede contribuir a la regulación de la transcripción en el núcleo y podría estar involucrado en la regulación hipotalámica del peso corporal. TUB contribuye a la estimulación de la fagocitosis de las células del epitelio pigmentario retiniano (EPR) apoptótico y los macrófagos. Se han identificado dos variantes de transcripción que codifican distintas isoformas para este gen.

Las mutaciones en TUB se han asociado con obesidad y distrofia retiniana (por ejemplo, caracterizada por obesidad, ceguera nocturna, disminución de la agudeza visual y características electrofisiológicas de una distrofia de conos y bastones). (*Ver, por ejemplo*, Borman et al. Hum. Mutat. 35(3):289-93 (2014)).

La secuencia génica de TUB humano se proporciona en el n.º de acceso a GenBank NG_029912.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de TUB humano ejemplar se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_003320.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de aminoácidos ejemplar de TUB humano se proporciona en P50607-1, que se incorpora a la presente mediante referencia. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como

que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen TUB.

Ortopedia Homeobox (OTP)

Orthopedia Homeobox (OTP) es un miembro de la familia de homeodominios (HD). Las proteínas de la familia HD son factores de transcripción de hélice-giro-hélice que juegan un papel clave en la especificación de los destinos celulares. La OTP puede funcionar durante el desarrollo cerebral, específicamente en la diferenciación de las células neuroendocrinas hipotalámicas. También se cree que la OTP está involucrada en la homeostasis y el comportamiento de la energía de los mamíferos.

La interrupción de la OTP se ha asociado con obesidad, marasmo, Kwashiorkor y ansiedad (*Ver, por ejemplo*, Moir et al. Mol. Metab. 6(11):1419-1428 (2017)).

La secuencia génica de OTP humana se proporciona con el n.º de acceso a GenBank NC_000005.10, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de OTP humano ejemplar se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_032109.3, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de aminoácidos ejemplar de OTP humano se proporciona en Q5XKR4-1, que se incorpora a la presente mediante referencia. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen OTP.

Receptor acoplado a proteína G 101 (GPR101)

El receptor acoplado a proteína G 101 (GPR101) es un receptor acoplado a proteína G huérfano de función en gran parte desconocida. La proteína codificada es un miembro de una familia de proteínas que contienen siete dominios transmembrana y transducen señales extracelulares a través de proteínas G heterotriméricas.

Las enfermedades asociadas con GPR101 incluyen 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 el peso corporal y los efectos anorexígenos de la liraglutida, pero no son necesarios para los efectos reductores de la glucosa. (*Ver, por ejemplo*, Sisley et al. J. Clin. Invest. 124(6):2456-63 (2014)).

La secuencia del gen GPR101 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_016367.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de GPR101 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_054021.2, que se incorpora a la presente mediante referencia. Q96P66-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de GPR101 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen GPR101.

Factor de transcripción T-Box 3 (TBX3)

El factor de transcripción 3 de la caja T (TBX3) es un miembro de una familia de genes filogenéticamente conservados que comparten un dominio de unión al ADN común, la caja T.

Los genes de la caja T codifican factores de transcripción involucrados 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 de la extremidad anterior del tetrápodo. TBX3 acts 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 corte y empalme alternativo de este gen da como resultado tres variantes de transcritos 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 el desarrollo de las extremidades, las glándulas apocrinas, los dientes, el cabello y los genitales. (Ver, por ejemplo, Bamshad et al. Am. J. Hum. Genet. 64(6):1550-62 (1999)).

La secuencia del gen TBX3 humano se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NG_008315.1, que se incorpora a la presente mediante referencia. Una secuencia de ácido nucleico de TBX3 humano de ejemplo se proporciona en el n.º de acceso de GenBank NM_016569.4, que se incorpora a la presente mediante referencia. O15119-1, que se incorpora a la presente mediante referencia, proporciona una secuencia de aminoácidos ejemplar de TBX3 humano. En una modalidad, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene una mutación genética o defecto genético en el gen TBX3.

En modalidades de cualquier método descrito en la presente, el método comprende tratar a un sujeto que tiene una mutación en un gen enumerado en la Tabla 2 a continuación. En modalidades, un método descrito en la presente comprende el uso de un agonista de MC4R descrito en la presente para tratar a un sujeto con una obesidad no genética, por ejemplo, un sujeto que no tiene una mutación en un gen agonizable de la vía de MC4R, por ejemplo, como se enumera en la Tabla 2. En modalidades, un método descrito en la presente comprende el uso de un agonista de MC4R descrito en la presente para tratar un sujeto que tiene una mutación en un gen agonizable de la vía MC4R, por ejemplo, como se enumera en la Tabla 2. La Tabla 2 describe ejemplos de genes, alelos, transcritos y proteínas, aunque se pueden incluir otros genes, alelos, transcritos y proteínas.

Tabla 2: Ejemplos de genes, alelos y transcritos agonizables de la vía MC4R

Nombre del gen	Referencia del 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

5

10

15

20

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 agonizables de la vía MC4R adicionales

Los genes agonizables de la vía MC4R adicionales útiles en los métodos descritos en la presente se describen de la siguiente manera:

25

El dominio de unión a acil-CoA que contiene 7 (ACBD7), también conocido como BA455B2.2, se ha asociado con la ingesta de alimentos, el gasto de energía y el peso corporal en modelos preclínicos. (*Ver, por ejemplo*, Lanfray et al. Elife. 15;5:e11742 (2016)).

30

El neuropéptido relacionado con Agouti (AGRP), también conocido como ASIP2, se ha asociado con hiperfagia y obesidad. (*Ver, por ejemplo*, 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 con la obesidad. (*Ver, por ejemplo*, Rathjen et al. Nat. Neurosci. 20(8):1096-1103 (2017)).

35

La molécula de adhesión celular 2 (CADM2), también conocida como IGSF4D, se ha asociado con la obesidad. (*Véase, por ejemplo*, 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. (*Ver, por ejemplo*, Asnicar et al.

Endocrinología. 42(10):4394-400 (2001)).

El dominio de bobina enrollada que contiene 28B (CCDC28B) se ha asociado con el síndrome de Bardet-Biedl. (*Ver, por ejemplo*, Novas et al. Sic. Rep. 14;8(1):3019 (2018)).

5 La colecistoquinina (CCK), también conocida como prepro-colecistoquinina, se ha asociado con la obesidad y el índice de masa corporal. (*Ver, por ejemplo*, Namjou et al. Front. Genet. 3;4:268 (2013)).

10 El receptor cannabinoide 1 (CNR1), también conocido como CNR, se ha asociado con la obesidad y la masa y distribución de grasa corporal. (*Ver, por ejemplo*, 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. (*Ver, por ejemplo*, Stevens et al. Am. J. Med. Genet. A. 155A(7):1680-4 (2011)).

15 El factor regulador CREB3 (CREBRF), también conocido como C5orf41, se ha asociado con la obesidad y la diabetes. (*Ver, por ejemplo*, Hanson et al. Diabetologia. 62(9):1647-1652 (2019)).

Cullin 4B (CUL4B), también conocido como KIAA0695, MRXHF2, MRXS15, MRXSC y SFM2, se ha asociado con retraso mental, ligado al X, sindrómico 15 (tipo Cabezas). (*Ver, por ejemplo*, Tarpey et al. Am. J. Hum. Genet. 80(2):345-52 (2007)).

20 La ADN metiltransferasa 3 alfa (DNMT3A), también conocida como HESJAS y TBRS, codifica una proteína involucrada en la metilación de novo. (*Ver, por ejemplo*, Xie S. et al. Gene 236(1):87-95 (1999)).

25 La quinasa regulada por fosforilación de tirosina de doble especificidad 1B (DYRK1B), también conocida como quinasa relacionada con el minicerebro, se ha asociado con la obesidad abdominal y el síndrome metabólico 3. (*Ver, por ejemplo*, Keramati et al. N. Engl. J. Med. 15;370(20):1909-1919 (2014)).

La ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (ENPP1), también conocida como NPPS, M6S1 y PDNP1, se ha asociado con la obesidad. (*Ver, por ejemplo*, Valli-Jaakola et al. Obesity. 16(9):2113-9 (2008)).

30 La proteína de unión a E1a P300 (EP300), también conocida como histona acetiltransferasa P300, se ha asociado con el síndrome de Rubinstein-Taybi. (*Ver, por ejemplo*, Stevens et al. Am. J. Med. Genet. A. 155A(7):1680-4 (2011)).

35 El regulador traslacional 1 de FMRP (FMR1), también conocido como POF1 y POF, se ha asociado con el síndrome del cromosoma X frágil. (*Ver, por ejemplo*, Raspa et al. Am. J. Intellect. Devv. Disabil. 115(6):482-95 (2010)).

La dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato (FTO) de FTO, también conocida como dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato de FTO, se ha asociado con rasgos relacionados con la obesidad, como el índice de masa corporal, la circunferencia de la cadera

y el peso. (Véase, por ejemplo, Scuteri et al. PLoS. Genet. 3(7):e115 (2007)).

El prepro péptido de grelina y obestatina (GHRL), también conocido como hormona reguladora del preapetito, se ha asociado con la obesidad. (Ver, por ejemplo, J. Clin. Endocrinol. Metab. 87(8):4005-8 (2002)).

El receptor polipeptídico 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. (Ver, por ejemplo, Turcot et al. Nat. Genet. 50(1):26-41 (2018)).

El receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1R), también conocido como GLP-1, se ha asociado con la ingesta de alimentos y la regulación del peso corporal. (Ver, por ejemplo, Sisley et al. J. Clin. Invest. 124(6):2456-63 (2014)).

Inositol Polifosfato-5-Fosfatasa E (INPP5E), también conocido como JBTS1, se ha asociado con el síndrome de Jourbert y el síndrome de MORM, un trastorno congénito autosómico recesivo caracterizado por retraso mental, obesidad troncal, distrofia retiniana y micropene. (Ver, por ejemplo, Jacoby et al. Nat. Genet. 41(9):1027-31 (2009)).

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

El gen 2 inducido por insulina (INSIG2), también conocido como proteína 2 inducida por insulina, se ha asociado con el control de retroalimentación de la síntesis de lípidos y la obesidad en niños. (Ver, por ejemplo, Kaulfers et al. PLoS One 10(1):e0116340 (2015)).

El sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1), también conocido como HIRS-1, se ha asociado con la obesidad, la diabetes tipo II y la susceptibilidad a la resistencia a la insulina. (Ver, por ejemplo, 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 obesidad, hiperglucemia y resistencia a la insulina. (Ver, por ejemplo, Sadagurski et al. Mol. Metab. 23;3(1):55-63 (2013)).

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, con la diabetes de inicio en la madurez. (Ver, por ejemplo, Tanizawa Y et al. Diabetes (1994)).

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 aparición 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 involucradas en las vías de señalización que controlan la migración celular. NRP1 se asocia con arteriopatía cerebral, autosómica dominante y neuroma. (Ver, por

ejemplo, 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 guía axonal y la tumorigénesis. (Ver, por ejemplo, Chen, H. et al. Neuron 19(3):547-549 (1997)).

Se ha encontrado que RPGRIP1L Like (RPGRIP1L), también conocido como FTM, PPP1R134, CORS3, MKS5, JBTS7 y KIAA1005, interactúa con la neprocistina-4. Los defectos en este gen se han asociado con el síndrome de Joubert tipo 7 y el 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, se asocia con paresia facial congénita hereditaria y nefronoftisis 4. (Ver, por ejemplo, Maestrini, E. et al. Proc Natl Acad Sci EE. UU. 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 semaforina-3A y semaforina-3B. (Ver, por ejemplo, también Coric, V. et al. Depress Anxiety 27(5):417-425 (2010)).

La plexina A3 (PLXNA3), también conocida como XAP-6, está involucrada en la remodelación y apoptosis del citoesqueleto. Se ha demostrado que este gen es importante en la búsqueda de rutas axonales en el desarrollo del sistema nervioso y está asociado con la progresión tumoral. (Ver, por ejemplo, Maestrini, L. et al. Proc Natl Acad Sci EE. UU. 93(2):674-678 (1996)).

La plexina A4 (PLXNA4), también conocida como FAYV2820, KIAA1550 y PRO34003, se asocia con varias vías de transducción de señales, particularmente con semaforina-3A y semaforina-3B. (Ver, por ejemplo, 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. (Ver, por ejemplo, Zhao et al. Obesity 17(12):2254-7 (2009)).

El sustrato de interacción con la quinasa D 220 (KIDINS220), también conocido como ARMS, KIAA1250 Y SINO, se ha asociado con paraplejia espástica, discapacidad intelectual, nistagmo y obesidad. (Ver, por ejemplo, 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 con la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal. (Véase, por ejemplo, Marsh et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99(5):3240-5 (2002)).

La metionina sulfóxido reductasa A (MSRA), también conocida como PMSR, se ha asociado con varios rasgos relacionados con la obesidad en los niños. (Ver, por ejemplo,

Albuquerque et al. J. Hum. Genet. 59(6):307-13 (2014)).

Necdin, miembro de la familia MAGE (NDN), también conocido como PWCR, se ha asociado con el síndrome de Prader-Willi. (*Ver, por ejemplo*, Jay et al. Nat. Genet. 17(3):357-61 (1997)).

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. (*Ver, por ejemplo*, Zhao et al. Obesity. 17(12):2254-7 (2009)).

Neuroligin 2 (NLGN2), también conocido como KIAA1366, se ha asociado con ansiedad, autismo, discapacidad intelectual, hiperfagia y obesidad. (*Ver, por ejemplo*, Am. J. Med. Genet. A. 173(1):213-216 (2017)).

El neuropéptido Y (NPY), también conocido como PYY4, se ha asociado con la obesidad. (*Ver, por ejemplo*, van Rossum et al. Int. J. Obes. 30(10):1522-8 (2006)).

El miembro 2 del grupo B del receptor nuclear subfamilia 0 (NR0B2), también conocido como SHP1, se ha asociado con obesidad leve y de inicio temprano. (*Ver, por ejemplo*, Nishigori et al. PNAS. 16;98(2):575-80 (2001)).

El receptor neurotrófico tirosina quinasa 2 (NTRK2), también conocido como Trk-B, se ha asociado con obesidad severa y retraso en el desarrollo (por ejemplo, obesidad por deficiencia de NTRK2). (*Ver, por ejemplo*, Yeo et al. Nat. Neurosci. 7(11):1187-9 (2004)).

El receptor opioide Mu 1 (OPRM1), también conocido como MOR1, MOP, LMOR, OPRM y HMOP, se ha asociado con el metabolismo y la vía MC4R (*Ver, por ejemplo*, 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. (*Ver, por ejemplo*, Rauch et al. Science. 8;319(5864):816-9 (20008)).

Proteína de interacción de dominio de homología de pleckstrina (PHIP), también conocida como WDR11, Ndrp, DCAF14, BRWD2. (*Ver, por ejemplo*, Webster et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2(6):a001172 (2016)).

La proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 2 (PCSK2), también conocida como NEC2, se ha asociado con la homeostasis de la glucosa, la ingesta de alimentos y, en última instancia, la masa corporal. (*Ver, por ejemplo*, Anini et al. Int. J. Obes. 34(11):1599-607 (2010)).

PHD Finger Protein 6 (PHF6), también conocido como BFLS y BORJ, se ha asociado con el síndrome de Börjeson-Forssman-Lehman, un síndrome caracterizado por retraso mental 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. (*Ver, por ejemplo*, Lower et al. Nat. Genet. 32(4):661-5 (2002)).

La hormona concentradora de pro-melanina (PMCH), también conocida como MCH y PpMCH, se ha asociado con la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal. (*Ver, por ejemplo*, 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. (*Ver, por ejemplo*, Ochoa et al. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 28 Suppl 3:S37-41 (2004)).

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

El sindecano 3 (SDC3), también conocido como SDCN, se ha asociado con el equilibrio energético, la obesidad, el índice de masa corporal y el colesterol LDL. (*Ver, por ejemplo*, Chang et al. *Int. J. Endocrinol.* 30;2018:9282598 (2018)).

El homólogo B de SEC16, factor de exportación del retículo endoplasmático (SEC16B), también conocido como LZTR2, se ha asociado con el índice de masa corporal. (*Ver, por ejemplo*, Felix et al. *Hum. Mol. Genet.* 15;25(2):389-403 (2016)).

Solute Carrier Family 6 Member 14 (SLC6A14), también conocido como BMIQ11, se ha asociado con el índice de masa corporal y la obesidad. (*Ver, por ejemplo*, Suviolahti et al. *J. Clin. Invest.* 112(11):1762-72 (2003)).

El polipéptido de ribonucleoproteína nuclear pequeña N (SNRPN), también conocido como PWCR, se ha asociado con el síndrome de Prader-Willi. (*Ver, por ejemplo*, Kuslich et al. *Am. J. Hum. Genet.* 64(1):70-6 (1999)).

El receptor beta de la hormona tiroidea (THRB), también conocido como ERBA2 y PRTH, se ha asociado con la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal. (*Véase, por ejemplo*, Amorim et al. *J. Endocrinol.* 203(2):291-9 (2009)).

Miembro 5 de la subfamilia C del canal catiónico potencial del receptor transitorio (TRPC5), también conocido como PPP1R159, TRP-5, HTRP5. (*ver, por ejemplo*, Sossey-Alaoui, K et al. *Genomics* 60(3):330-3340 (1999)).

La proteína transmembrana 18 (TMEM18), también conocida como LincND, se ha asociado con el índice de masa corporal y la regulación del peso corporal. (*Ver, por ejemplo*, 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. (*Ver, por ejemplo*, Leitch et al. *Nat. Genet.* 40(4):443-8 (2008)).

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

La proteína de desacoplamiento 1 (UCP1), también conocida como termogenina, SLC25A7 y UCP, se ha asociado con la obesidad. (*Ver, por ejemplo*, Ramos et al. BMC Med. Genet. 7;13:101 (2012)).

La proteína de desacoplamiento 3 (UCP3), también conocida como SLC25A9, se ha asociado con el reparto del combustible metabólico y la obesidad. (*Ver, por ejemplo*, Argyropoulos et al. J. Clin. Invest. 1;102(7):1345-51 (1998)).

La clasificación de proteínas vacuolares 13 Homólogo B (VPS13B), también conocida 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 posnatal, dismorfismo facial, retinopatía pigmentaria, miopía y neutropenia intermitente. (*Ver, por ejemplo*, Seifert et al. J. Med. Genet. 43(5):e22 (2006)).

En una modalidad, el gen agonizable de la vía de 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 de 16p11.2. En una modalidad, el sujeto no tiene una mutación genética o variante genética en un gen seleccionado de 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 y MAGEL2, o una delección 16p11.2.

Obesidad

La presente descripción presenta métodos para tratar a un sujeto que tiene obesidad, por ejemplo, una obesidad no genética. En una modalidad, la obesidad es obesidad hipotalámica. En una modalidad, la obesidad se debe a una enfermedad, trastorno o afección relacionada con un gen agonizable de la vía MC4R. En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección se caracteriza por una mutación (por ejemplo, una mutación de sustitución, una mutación de delección o un polimorfismo) en el gen agonizable de la vía MC4R. En modalidades, los métodos comprenden administrarle al sujeto un agonista de MC4R o composiciones descritas en la presente, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) o (XII), (por ejemplo, como se describe en la presente) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el agonista de MC4R es setmelanotida (es decir, Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140))

Obesidad hipotalámica

La obesidad hipotalámica (OH) es una forma de obesidad causada por daños físicos o hereditarios en el hipotálamo, que produce síntomas como hambre incontrolable, aumento

de peso rápido y/o excesivo y una baja tasa metabólica. El hipotálamo es responsable de regular el equilibrio energético y el peso corporal mediante la integración de la información metabólica que gobierna el impulso de la ingesta de alimentos y el gasto de energía, principalmente a través de la señalización a través del receptor MC4 (MC4R), que se ha identificado como el receptor crítico de melanocortina involucrado en la regulación del peso corporal, el hambre y la homeostasis energética (Holanda 2019). Recientemente, los hallazgos de resonancia magnética en pacientes con HO mostraron una alteración anatómica del hipotálamo que contiene receptores MC4 y neuronas POMC que residen en los núcleos arqueados y en el núcleo paraventricular, respectivamente.

El daño al núcleo arqueado, el núcleo paraventricular, el núcleo dorsomedial y el área hipotalámica dorsal resulta más comúnmente en alteraciones en la regulación tanto del gasto de energía periférica como de la saciedad (Abuzzahab 2019). Este deterioro en la vía MC4R puede conducir a un alto grado de aumento de peso repentino, severo y sostenido que no responde a los cambios generales de estilo de vida o a las farmacoterapias actuales contra la obesidad (Sterkenburg 2015). Aproximadamente el 50% de los pacientes con HO también se manifiestan con un marcado aumento del hambre. Una diferencia clave con respecto a otras entidades de la enfermedad que pueden originarse debido a un deterioro de la vía MC4 es que, en el caso de la HO, el deterioro se debe a un daño estructural, mientras que en las otras enfermedades se debe a un deterioro genético; varias variantes genéticas se han asociado con una reducción de la señalización a través de la vía MC4, una reducción de la α -MSH y la consiguiente hiperfagia y obesidad.

Además del tumor (por ejemplo, craneofaringiomas, gliomas, adenomas hipofisarios, hamartomas) y/o la cirugía o radioterapia utilizada para tratar el tumor (Hochberg 2010), otras causas mucho más raras de lesión incluyen afecciones inflamatorias que involucran el hipotálamo o trauma. Los craneofaringiomas representan el tumor más común asociado con el desarrollo de HO y representan del 5% al 15% de los tumores intracraneales pediátricos (Muller 2022). Se ha observado una distribución por edades bimodal para nuevos casos de craneofaringioma con un primer pico observado en niños de 4 a 14 años y un segundo pico en adultos >40 años (Ostrom 2021).

Otras causas de esta afección incluyen hinchazón en el cerebro, traumatismo craneal, cirugía cerebral o la presencia de ciertas mutaciones genéticas. Las mutaciones genéticas en los genes LEP, LEPR, POMC, MC4R y CART también pueden conducir a esta enfermedad (ver, por ejemplo, Kim et al. Ann Pediatr Endocrinol Metab (2013) 18(4): 161-167). La obesidad hipotalámica también se ha relacionado con la disminución de los niveles de α -MSH (ver, por ejemplo, Roth et al. Metabol Clin Exper (2010) 59:186-194).

La obesidad hipotalámica es una enfermedad distinta que difiere de la obesidad general (por ejemplo, una obesidad genética u otra obesidad no genética o una enfermedad

sindrómica). Por ejemplo, el HO es más a menudo el resultado de una lesión adquirida en lugar de un deterioro impulsado genéticamente en la vía MC4R que resulta en una disminución de la hormona α -MSH. Además, un sujeto que tiene o se identifica como que tiene HO puede exhibir un cambio dramático en el fenotipo clínico en comparación con un sujeto que tiene

5 obesidad general (por ejemplo, una obesidad genética u otra obesidad no genética o una enfermedad sindrómica), tal como aumento de peso rápido, aumento del hambre y disminución de la energía desde el momento de la lesión. Además, un sujeto que tiene o se

10 identifica como que tiene HO a menudo no presenta manifestaciones de enfermedad secundarias o adicionales que frecuentemente caracterizan algunas obesidades genéticas.

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene

15 obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en donde la α -MSH periférica en ayunas es de entre aproximadamente 4 a aproximadamente 9, 4 a aproximadamente 8, 4 a aproximadamente 7, 4 a aproximadamente 6 o 4 o a aproximadamente 5 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo,

20 obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano.

35

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica,

donde la α -MSH periférica en ayunas es menor que 10 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas es menor que 9, 8, 7, 6, 5 o 4 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas es menor que 9 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas es menor que 8 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas es menor que 7 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas es menor que 6 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas es menor que 5 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas es menor que 4 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano.

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, donde la α -MSH periférica en ayunas es menor que 4 fmol/mL con respecto a la α -MSH periférica en ayunas de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 30 fmol/mL de un sujeto no obeso sano.

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la modificación del estilo de vida (por ejemplo, alteraciones en la dieta o el ejercicio). En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a una modificación en la dieta. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la restricción calórica. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a una reducción en la ingesta de alimentos. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde al aumento del ejercicio físico, por ejemplo, aumento del gasto calórico logrado durante el ejercicio.

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (Ree) en ausencia de hiperfagia. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) en ausencia de hiperfagia, en donde la puntuación diaria de mayor hambre del sujeto es estadísticamente equivalente, por ejemplo, dentro del error estándar de la medición, a la puntuación diaria de mayor hambre del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) en ausencia de hiperfagia, en donde el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria es estadísticamente equivalente, por ejemplo, dentro del error estándar de la medición, al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. . En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) en ausencia de hiperfagia, en donde la puntuación diaria de mayor hambre del sujeto no es clínicamente significativa, por ejemplo, menos de 2 puntos, en relación con la puntuación diaria de mayor hambre del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) en ausencia de hiperfagia, en donde el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria no es clínicamente significativo, por ejemplo, menos de 2 puntos, en relación con el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) en ausencia de hiperfagia, en donde el cambio en la puntuación IWQOL o IQWOL-Lite del sujeto no es clínicamente significativo, en relación con la puntuación IWQOL o IQWOL-Lite del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto.

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo en presencia de hiperfagia. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) en presencia de hiperfagia, en donde el aumento en la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto es clínicamente significativo, por ejemplo, mayor que 2 puntos, en relación con la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) en presencia de hiperfagia, en donde el aumento en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria en el

sujeto es clínicamente significativo, por ejemplo, mayor que 2 puntos, en relación con el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) en presencia de hiperfagia, en donde la disminución en la puntuación IWQOL o IQWOL-Lite del sujeto es clínicamente significativa, en relación con la puntuación IWQOL o IQWOL-Lite del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto.

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo y una reducción en la actividad física en ausencia de hiperfagia. . En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) y una reducción en la actividad física en ausencia de hiperfagia, en donde la puntuación diaria de mayor hambre del sujeto es estadísticamente equivalente, por ejemplo, dentro del error estándar de la medición, a la puntuación diaria de mayor hambre del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (Ree) y una reducción en la actividad física en ausencia de hiperfagia, en donde el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria es estadísticamente equivalente, por ejemplo, dentro del error estándar de la medición, al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) y una reducción en la actividad física en ausencia de hiperfagia, en donde la puntuación diaria de mayor hambre del sujeto no es clínicamente significativa, por ejemplo, menos de 2 puntos, en relación con la puntuación diaria de mayor hambre del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (Ree) y una reducción en la actividad física en ausencia de hiperfagia, en donde el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria no es clínicamente significativo, por ejemplo, menos de 2 puntos, en relación con el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) y una reducción en la actividad física en ausencia de hiperfagia, en donde el cambio en la puntuación IWQOL o IQWOL-Lite del sujeto no es clínicamente significativo, en relación con la puntuación IWQOL o IQWOL-Lite del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto.

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica,

caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo y una reducción en la actividad física en presencia de hiperfagia. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) y una reducción en la actividad física en presencia de hiperfagia, en donde el aumento en la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto es clínicamente significativo, por ejemplo, mayor que 2 puntos, en relación con la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (Ree) y una reducción en la actividad física en presencia de hiperfagia, en donde el aumento en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria en el sujeto es clínicamente significativo, por ejemplo, mayor que 2 puntos, en relación con el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, caracterizada por una disminución en el gasto de energía en reposo (REE) y una disminución en la actividad física en presencia de hiperfagia, en donde la disminución en la puntuación IWQOL o IQWOL-Lite del sujeto es clínicamente significativa, en relación con la puntuación IWQOL o IQWOL-Lite del sujeto antes del desarrollo de la obesidad hipotalámica en el sujeto.

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la cirugía bariátrica. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a un procedimiento de cirugía bariátrica que incluye derivación gástrica, banda gástrica, manga gástrica, interruptor duodenal, balón gástrico y barrera intestinal, *entre otros*. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a un procedimiento de derivación gástrica. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a un procedimiento de banda gástrica. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a un procedimiento de manga gástrica. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a un procedimiento de cambio duodenal. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde al procedimiento de balón gástrico. . En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a un procedimiento de barrera intestinal.

En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la terapia farmacológica, por ejemplo, terapia con agentes simpaticomiméticos, análogos de somatostatina, análogos de péptido similar al glucagón (GLP-1), metformina, una combinación de metformina y fenofibrato, una combinación de metformina y diazóxido, estimulantes del sistema nervioso central (SNC) y melatonina. En una modalidad, el sujeto

tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la terapia farmacológica que comprende agentes simpaticomiméticos. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la terapia farmacológica que comprende análogos de somatostatina. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la terapia farmacológica que comprende análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1). En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la terapia farmacológica que comprende metformina. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la terapia farmacológica que comprende una combinación de metformina y fenofibrato. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la terapia farmacológica que comprende una combinación de metformina y diazóxido. En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la terapia farmacológica que comprende estimulantes del sistema nervioso central (SNC). En una modalidad, el sujeto tiene obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, que no responde a la terapia farmacológica que comprende melatonina.

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

Resultados

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado uno o más resultados, que incluyen una reducción de peso (por ejemplo, peso corporal), una reducción

en el nivel de hambre, una disminución no detectable en el gasto de energía (por ejemplo, gasto de energía en reposo), un aumento en el gasto de energía (por ejemplo, gasto de energía en reposo), una reducción en la ingesta de alimentos diaria/semanal/mensual, una reducción en la circunferencia de la cintura, un aumento no detectable en la presión arterial o una reducción en la presión arterial en un sujeto, por ejemplo, con respecto a un control.

En modalidades, el control es la medición del parámetro en el sujeto antes de la administración de (tratamiento con) un agonista de MC4R. En modalidades, el control es un valor predeterminado, por ejemplo, el valor del parámetro en una población humana obesa promedio, por ejemplo, de edad y género similares a los del sujeto; o el valor del parámetro medido en el sujeto en un punto de tiempo anterior (por ejemplo, en una visita anterior, por ejemplo, a un médico, centro médico o laboratorio).

En modalidades, el resultado (por ejemplo, la reducción, aumento, disminución no detectable o aumento no detectable en un parámetro dado) se mide en el sujeto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento con un agonista de MC4R. En otras modalidades, el resultado (por ejemplo, la reducción, aumento, disminución no detectable o aumento no detectable en un parámetro dado) se mide en el sujeto durante un período de tiempo (por ejemplo, durante un período 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.

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una reducción de peso (por ejemplo, peso corporal) en el sujeto en comparación con un control (por ejemplo, peso del sujeto antes del tratamiento o un valor predeterminado, por ejemplo, peso promedio de una población humana obesa de edad y género similares a los del sujeto no sometido a intervención terapéutica, o el peso del sujeto en una medición previa, por ejemplo, en una visita previa). En modalidades, la reducción es de aproximadamente 1 kg a 3 kg después de 1 semana de tratamiento, aproximadamente 1 kg a 6 kg después de 2 semanas de tratamiento, aproximadamente 2 kg a 12 kg después de 4 semanas de tratamiento, aproximadamente 4 kg a 24 kg después de 8 semanas de tratamiento, o aproximadamente 8 kg a 48 kg después de 16 semanas de tratamiento. En modalidades, la reducción es a una tasa de pérdida de aproximadamente 1-2 kg/semana, por ejemplo, aproximadamente 2 kg/semana, por ejemplo, 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, por ejemplo, el peso corporal, se puede realizar utilizando métodos estándar en la técnica.

En modalidades, la reducción en el peso se caracteriza por un cambio porcentual en el peso del sujeto, por ejemplo, peso corporal, en comparación con un control (por ejemplo, el cambio porcentual en el peso, por ejemplo, peso corporal, del sujeto antes del tratamiento o

un valor predeterminado, por ejemplo, el cambio porcentual del peso promedio de una población humana obesa de edad y género similares a los del sujeto no sometido a intervención terapéutica, o el cambio porcentual del peso del sujeto en una medición previa, por ejemplo, en una visita previa).

Un sujeto puede experimentar una reducción de peso tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una reducción en el peso de más de 1% tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12,5%, 15%, 17,5%, 20%, 22,5%, 25%, 30%, 35%, 40% o más con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 2% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 3% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 4% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 6% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 7% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 8% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 9% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 10% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo,

un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 12,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 15% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 17,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 20% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 22,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 25% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 30% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 35% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de más de 40% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso mayor que 40% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, 1% a aproximadamente 30%, 1% a aproximadamente 25%, 1% a aproximadamente 22,5%, 1% a aproximadamente 20%, 1% a aproximadamente 17,5%, 1% a aproximadamente 15%, 1% a

aproximadamente 12,5%, 1% a aproximadamente 10%, 1% a aproximadamente 9%, 1% a aproximadamente 8%, 1% a aproximadamente 7%, 1% a aproximadamente 6%, 1% a aproximadamente 5%, 1% a aproximadamente 4%, 1% a aproximadamente 3% o entre 1% a aproximadamente 2% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 35% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 30% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 25% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 22,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 20% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 17,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 15% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 12,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 10% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 9% con respecto al peso del sujeto antes de la

administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 8% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 7% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 6% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 4% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 3% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 2% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 40% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 35%, 5% a aproximadamente 30%, 5% a aproximadamente 25%, 5% a aproximadamente 22,5%, 5% a aproximadamente 20%, 5% a aproximadamente 17,5%, 5% a aproximadamente 15%, 5% a aproximadamente 12,5%, 5% a aproximadamente 10%, 5% a aproximadamente 9%, 5% a aproximadamente 8%, 5% a aproximadamente 7% o entre aproximadamente 5% a aproximadamente 6% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre

aproximadamente 5% a aproximadamente 35% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 30% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 25% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 22,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 20% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 17,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 15% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 12,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 10% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 9% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a

aproximadamente 7% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 6% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 40% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, 10% a aproximadamente 30%, 10% a aproximadamente 25%, 10% a aproximadamente 22,5%, 10% a aproximadamente 20%, 10% a aproximadamente 17,5%, 10% a aproximadamente 15% o entre aproximadamente 10% a aproximadamente 12,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10% y aproximadamente 35% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10% y aproximadamente 22,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10% y aproximadamente 17,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10% y aproximadamente 15% con respecto al

peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10% y aproximadamente 12,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 20% y 40% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre aproximadamente 20% a aproximadamente 35%, 20% a aproximadamente 30%, 20% a 25% o entre aproximadamente 20% a aproximadamente 22,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 20% y 35% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 20% y 30% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 20% y 25% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 20% y 22,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 20% y 40% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre alrededor de 20% a alrededor de 39%, 20% a alrededor de 38%, 20% a alrededor de 37%, 20% a alrededor de 36%, 20% alrededor de 35%, 20% a alrededor de 34%, 20% a alrededor de 33%, 20% a alrededor de 32%, 20% a alrededor de 31%, 20% alrededor de 30%, 20% a 29%, 20% a alrededor de 28%, 20% a alrededor de 27%, 20% a alrededor de 26%, 20% a alrededor de 25%, 20% a alrededor de 24%, 20% a alrededor de 23%, 20% a alrededor de 22%, o entre alrededor de 20% a alrededor de 21% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la

[illegible]

presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% a aproximadamente 39%, 30% a aproximadamente 38%, 30% a aproximadamente 37%, 30% a aproximadamente 36%, 30% a aproximadamente 35%, 30% a aproximadamente 34%, 30% a aproximadamente 33%, 30% a aproximadamente 32% o entre aproximadamente 30% a aproximadamente 31% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% y aproximadamente 39% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% y aproximadamente 38% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% y aproximadamente 37% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% y aproximadamente 36% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% y aproximadamente 35% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% y aproximadamente 34% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% y aproximadamente 33% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% y aproximadamente 32% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 30% y aproximadamente 31% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 40%

con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 35%, 30%, 25%, 22,5%, 20%, 17,5%, 15%, 12,5%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o menos con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 35% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 30% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 25% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 22,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 20% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 17,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 15% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 12,5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 10% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 9% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 8% con respecto al peso del sujeto antes de la

administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 7% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 6% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 5% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 4% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 3% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 2% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el peso de menos de 1% con respecto al peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una reducción en el índice de masa corporal (BMI), medido en kg/m^2 , en el sujeto en comparación con un control (por ejemplo, BMI del sujeto antes del tratamiento o un valor predeterminado, por ejemplo, BMI promedio de una población humana obesa de edad y género similares a los del sujeto no sometido a intervención terapéutica, o el BMI del sujeto en una medición previa, por ejemplo, en una visita previa).

Un sujeto puede experimentar una reducción en el BMI tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una reducción del BMI superior al 1% tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140), con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de más de 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12,5%,

15%, 17,5%, 20% o más, con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de más de 2% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de más de 5% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de más de 7,5% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de más de 10% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de más de 15% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de más de 18% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de más de 19% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de más de 20% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 19%, 1% a aproximadamente 18%, 1% a aproximadamente 17%, 1% a aproximadamente 16%, 1% a aproximadamente 15%, aproximadamente 1% a aproximadamente 12,5%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 7,5%, aproximadamente 1% a aproximadamente 5% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% con respecto al BMI

del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 19%, 5% a aproximadamente 18%, 5% a aproximadamente 17%, 5% a aproximadamente 16%, 5% a aproximadamente 15%, aproximadamente 5% a aproximadamente 12,5%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 5% a aproximadamente 7,5% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R. En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre aproximadamente 10% a aproximadamente 19%, 10% a aproximadamente 18%, 10% a aproximadamente 17%, 10% a aproximadamente 16%, 10% a aproximadamente 14%, 10% a aproximadamente 13%, 10% a aproximadamente 12% o 10% a 11% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 19% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 18% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una

reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 17% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 16% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 15% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 14% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 13% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 12% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 10% y aproximadamente 11% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

Un sujeto puede experimentar una reducción en el BMI tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una reducción del BMI de menos del 20% tras la administración del agonista de MC4R en relación con el BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R. En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 17,5%, 15%, 12,5%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2,5%, 2%, 1,5% o menos, con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 17,5% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 15% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una

modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 12,5% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 10% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 9% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 8% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 7% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 6% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 5% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 4% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 3% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 2% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de menos de 1% con respecto al BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una reducción de la puntuación Z de BMI en el sujeto en comparación con la puntuación Z de BMI de un control (por ejemplo, la puntuación Z de BMI del sujeto antes del tratamiento o un valor predeterminado, por ejemplo, la puntuación Z de BMI promedio de una población humana obesa de edad y/o género similares a los del sujeto no sometido a intervención terapéutica, o la puntuación Z de BMI del sujeto en una medición previa, por ejemplo, una medición previa),

en donde la puntuación Z se calcula a partir de la desviación estándar de una población de referencia de edad y género similares (por ejemplo, la puntuación Z de una población de referencia con un BMI promedio de 25 y una desviación estándar de 1,5).

5 Un sujeto puede experimentar una reducción en la puntuación Z de BMI tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una reducción en la puntuación Z de BMI de 0,1 tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140), con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R. 10 En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción de la puntuación Z del BMI superior a 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, 2,25, 2,5, 2,75, 3 o más, con respecto a la puntuación Z del BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R. En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 0,2, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes 15 de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 0,3, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 0,4, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 0,5, 20 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 0,6, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 0,7, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes 25 de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 0,8, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 0,9, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, 30 del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 0,9, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, 35

[illegible]

con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 2,5, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 2,75, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI mayor que 3, con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z del BMI entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,75, 0,1 a aproximadamente 2,5, 0,1 a aproximadamente 02,25, 0,1 a aproximadamente 2, 0,1 a aproximadamente 1,9, 0,1 a aproximadamente 1,8, 0,1 a aproximadamente 1,7, 0,1 a aproximadamente 1,6, 0,1 a aproximadamente 1,5, 0,1 a aproximadamente 1,4, 0,1 a aproximadamente 1,3, 0,1 a aproximadamente 1,2, 0,1 a aproximadamente 1,1, 0,1 a aproximadamente 1, 0,1 a aproximadamente 0,9, 0,1 a aproximadamente 0,8, 0,1 a aproximadamente 0,7, 0,1 a aproximadamente 0,6, 0,1 a aproximadamente 0,5, 0,1 a aproximadamente 0,4, 0,1 a aproximadamente 0,3, o entre 0,1 a aproximadamente 0,2 con respecto a la puntuación Z del BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2,75 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2,5 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2,25 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la

[illegible]

reducción en la puntuación Z del BMI de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2,75, 1 a aproximadamente 2,5, 1 a aproximadamente 2,25, 1 a aproximadamente 2, 1 a aproximadamente 1,9, 1 a aproximadamente 1,8, 1 a aproximadamente 1,7, 1 a aproximadamente 1,6, 1,5, 1 a aproximadamente 1,4, 1 a aproximadamente 1,3, 1 a aproximadamente 1,2 o entre 1 a aproximadamente 1,1 con respecto a la puntuación Z del BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2,75 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2,5 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2,25 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,9 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,8 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,7 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,6 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,5 con

respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,4 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,3 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,2 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,1 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 a aproximadamente 2,75, 2 a aproximadamente 2,5, o entre aproximadamente 2 a aproximadamente 2,25 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,75 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,5 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,25 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z del BMI de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 2,9, 2 a aproximadamente 2,8, 2 a aproximadamente 2,7, 2 a aproximadamente 2,6, 2 a aproximadamente 2,5, 2 a aproximadamente 2,4, 2 a aproximadamente 2,3, 2 a aproximadamente 2,2 o entre 2 a aproximadamente 2,1 con respecto a la puntuación Z del BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,9 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,8 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,7 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,6 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,5 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,4 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,3 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,2 con respecto a la puntuación Z de BMI del

sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,1 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

Un sujeto puede experimentar una reducción en la puntuación Z de BMI tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 3 tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 2,9, 2,75, 2,5, 2,25, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o menos con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 2,9 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 2,75 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 2,25 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 2 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 1,9 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 1,8 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 1,7 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo,

[illegible]

de menos de 0,5 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 0,4 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 0,3 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación Z de BMI de menos de 0,2 con respecto a la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En modalidades, el nivel de hambre se caracteriza por un promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria, en donde el promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria en un sujeto se compara con un control (por ejemplo, el promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria en un sujeto antes del tratamiento o un valor predeterminado, por ejemplo, la media del promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria de una población humana obesa de la misma edad y género que el sujeto no sometido a intervención terapéutica, o el promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria del sujeto en una medición previa, por ejemplo, una visita previa).

Un sujeto puede experimentar una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una reducción en el promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria mayor que 0,1 tras la administración del agonista de MC4R con respecto al promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, un sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 o mayor con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 0,2 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 0,3 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

5 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 0,4 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

10 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 0,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

15 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 0,6 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

20 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 0,7 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

25 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 0,8 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

30 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 0,9 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

35 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 1 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 1,2 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 1,4 con respecto al promedio

semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

5 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 1,6 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

10 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 1,8 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

15 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 2 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

20 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 2,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

25 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 3 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

30 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 3,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

35 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 4 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 4,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del

agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 5,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 6 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 6,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 7 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria mayor que 7 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 7 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6,5, 0,1 a aproximadamente 6, 0,1 a aproximadamente 6, 0,1 a aproximadamente 5,5, 0,1 a aproximadamente 5, 0,1 a aproximadamente 4,5, 0,1 a aproximadamente 4, 0,1 a aproximadamente 3,5, 0,1 a aproximadamente 3, 0,1 a aproximadamente 2,5, 0,1 a aproximadamente 2, 0,1 a aproximadamente 1,8, 0,1 a aproximadamente 1,6, 0,1 a aproximadamente 1,4, 0,1 a aproximadamente 1,2, 0,1 a aproximadamente 1, 0,1 a aproximadamente 0,9, 0,1 a aproximadamente 0,8, 0,1 a aproximadamente 0,7, 0,1 a aproximadamente 0,6, 0,1 a aproximadamente 0,5, 0,1 a aproximadamente 0,4, 0,1 a aproximadamente 0,3 o 0,1 a

aproximadamente 0,2 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 4,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 4 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la

administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,8 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,6 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,4 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,2 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,9 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la

presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,8 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,7 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,6 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,4 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,3 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,2 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo,

la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 a aproximadamente 6,5, 1 a aproximadamente 6, 1 a aproximadamente 5,5, 1 a aproximadamente 5, 1 a aproximadamente 4,5, 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3,5, 1 a aproximadamente 3, 1 a aproximadamente 2,5, 1 a aproximadamente 2, 1 a aproximadamente 1,8, 1 a aproximadamente 1,6, 1 a aproximadamente 1,4 o 1 a aproximadamente 1,2 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto

experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,8 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,6 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,4 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,2 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 6,5, 2 a aproximadamente 6, 2 a aproximadamente 5,5, 2 a aproximadamente 5, 2 a aproximadamente 4,5, 2 a aproximadamente 4, 2 a aproximadamente 3,5, 2 a aproximadamente 3 o 2 a aproximadamente 2,5. En una modalidad, el sujeto

experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre

aproximadamente 2 y aproximadamente 2,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 3 a aproximadamente 6,5, 3 a aproximadamente 6, 3 a aproximadamente 5,5, 3 a aproximadamente 5, 3 a aproximadamente 4,5, 3 a aproximadamente 4 o 3 a aproximadamente 3,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 3 y aproximadamente 4,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre

diaria entre aproximadamente 3 y aproximadamente 4 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 3 y aproximadamente 3,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5, 4 a aproximadamente 6, 4 a aproximadamente 5,5, 4 a aproximadamente 5 o 4 a aproximadamente 4,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre

diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5, 5 a aproximadamente 6 o 5 a aproximadamente 5,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 5 y aproximadamente 5,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 6 y aproximadamente 7 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria entre aproximadamente 6 y aproximadamente 6,5 con respecto a la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 7 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID

NO: 140). En las modalidades, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 6,5, 6, 5,5, 5, 4,5, 4, 3,5, 3., 2,5, 2., 1,8, 1,6, 1,4, 1,2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 o menos con respecto al promedio

5 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

10 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 6,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

15 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 6 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

20 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 5,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

25 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

30 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 4,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

35 semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 4 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 3,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio

semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 3 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo,

[illegible]

semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 0,7 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 0,6 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 0,5 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 0,4 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 0,3 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 0,2 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria de menos de 0,1 con respecto al promedio semanal de la puntuación de mayor hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto en comparación con un control (por ejemplo, puntuación IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes del tratamiento o un valor predeterminado, por ejemplo, puntuación promedio IWQOL o IWQOL-Lite de una población humana obesa de edad y género similares a los del sujeto no sometido a intervención terapéutica, o la puntuación IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto en una medición previa, por ejemplo, en una visita previa).

Un sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida de IWQOL o IWQOL-Lite tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista

de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 5 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite mayor que 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40 puntos o más con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 6 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 7 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 8 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 9 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 10 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 12 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 14 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite

superior a 16 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 18 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 20 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 25 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 30 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 35 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite superior a 40 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 40 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 35 puntos, 5 a aproximadamente 30 puntos, 5 a aproximadamente 25 puntos, 5 a aproximadamente 20 puntos, 5 a aproximadamente 18 puntos, 5 a aproximadamente 16 puntos, 5 a aproximadamente 14 puntos, 5 a aproximadamente 12 puntos, 5 a aproximadamente 10 puntos, 5 a aproximadamente 9 puntos, 5 a aproximadamente 8 puntos, 5 a aproximadamente 7 puntos,

5 a aproximadamente 6 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 35 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 30 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 25 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 18 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 16 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 14 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la

puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 12 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 9 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 8 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 7 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 5 a aproximadamente 6 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 40 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 35 puntos, 10 a aproximadamente 30 puntos, 10 a aproximadamente 25 puntos, 10 a aproximadamente 20 puntos, 10 a aproximadamente 18 puntos, 10 a aproximadamente 16 puntos, 10 a

aproximadamente 14 puntos, o 10 a aproximadamente 12 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 35 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 30 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 25 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 18 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 16 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 14 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto

experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 10 a aproximadamente 12 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 20 a aproximadamente 40 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 20 a aproximadamente 35 puntos, 20 a aproximadamente 30 puntos o 20 a aproximadamente 25 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 20 a aproximadamente 35 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 20 a aproximadamente 30 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 20 a aproximadamente 25 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 30 a aproximadamente 40 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite entre aproximadamente 30 a aproximadamente 35 puntos con respecto a la

puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, un agonista de MC4R, por ejemplo, SEQ ID NO: 140).

5 En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 40 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o
10 IWQOL-Lite de menos de 35 puntos, 30 puntos, 25 puntos, 20 puntos, 18 puntos, 16 puntos, 14 puntos, 12 puntos, 10 puntos, 9 puntos, 8 puntos, 7 puntos, 6 puntos o menos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 35 puntos con respecto a la puntuación de
15 calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 30 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida
20 IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 25 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un
25 agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 20 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta
30 una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 18 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 16 puntos con respecto a la
35 puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 14 puntos con respecto a la puntuación de calidad de

vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 12 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 10 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 9 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 8 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 7 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una mejora en la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite inferior a 6 puntos con respecto a la puntuación de calidad de vida IWQOL o IWQOL-Lite del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140).

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una reducción en el nivel de hambre en el sujeto en comparación con un control (por ejemplo, nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado, por ejemplo, nivel de hambre promedio de una población humana obesa de edad y género similares a los del sujeto o el nivel de hambre del sujeto en una medición previa, por ejemplo, en una visita previa). En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado la abolición del hambre en el sujeto.

En modalidades, el hambre se mide mediante una escala, tal como una escala de hambre de Likert, que varía de 0 a 10 y se describe en la presente. En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una reducción en la puntuación de hambre en el sujeto en comparación con un control (por ejemplo, nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado, por ejemplo, nivel de hambre

promedio de una población humana obesa de edad y género similares a los del sujeto o el nivel de hambre del sujeto en una medición previa, por ejemplo, en una visita previa). En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una puntuación más baja en la escala de hambre de Likert, por ejemplo, una puntuación más baja en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 puntos, en comparación con el control (por ejemplo, nivel de hambre del sujeto antes del tratamiento o un nivel de hambre predeterminado, por ejemplo, nivel de hambre promedio de una población humana obesa de edad y género similares a los del sujeto o el nivel de hambre del sujeto en una medición previa, por ejemplo, en una visita previa). En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una puntuación de 0 en la escala de hambre de Likert después del tratamiento.

En modalidades, la reducción en el 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.

Ree es una medida de la tasa metabólica basal del sujeto y se puede determinar mediante el uso de métodos tales como los descritos en Chen et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 100.4(2015):1639-45. En modalidades, el Ree se puede determinar colocando al sujeto en un calorímetro indirecto de sala completa (también llamado cámara metabólica) en un momento determinado después del tratamiento (por ejemplo, después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas). En modalidades, el Ree se mide en períodos de medición de 30 minutos y, en algunos casos, los valores de Ree de varios períodos de 30 minutos se promedian para generar un Ree promedio. En modalidades, el Ree se puede determinar después de un período de ayuno de 10-12 horas, en termoneutralidad (por ejemplo, alrededor de 25 grados C), donde el sujeto está despierto sin estrés psicológico o físico. En modalidades, Ree se mide en unidades de energía por unidad de tiempo (por ejemplo, kcal/h o kcal/día). En modalidades, el Ree se mide con respecto a kg de masa corporal magra en un sujeto (por ejemplo, Ree/kg de masa magra), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado ningún cambio o ninguna disminución en el gasto de energía, por ejemplo, gasto de energía en reposo (Ree), en el sujeto durante un período por hora, diario (por ejemplo, en 24 horas), semanal (por ejemplo, en 7 días) o mensual (por ejemplo, en 30 días) en comparación con un Ree de control (por ejemplo, el Ree en el sujeto antes del tratamiento o un Ree predeterminado, por ejemplo, Ree promedio de una población humana obesa de edad y género similares y normalizado para el peso como el sujeto o el Ree del sujeto en una medición previa, por ejemplo, visita previa), por ejemplo, como se mide después de 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento.

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado un cambio no detectable o una disminución no detectable en el gasto de energía, por ejemplo, gasto de

energía en reposo (Ree) por kg de masa corporal magra, en el sujeto durante un período por hora, diario (por ejemplo, en 24 horas), semanal (por ejemplo, en 7 días) o mensual (por ejemplo, en 30 días) en comparación con el Ree de control (por ejemplo, el Ree en el sujeto antes del tratamiento o un Ree predeterminado, por ejemplo, Ree promedio de una población humana obesa de la misma edad y género que el sujeto o el Ree del sujeto en una medición previa, por ejemplo, visita previa), por ejemplo, como se mide después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento.

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado un aumento en el gasto de energía, por ejemplo, gasto de energía en reposo (Ree), en el sujeto durante un período por hora, diario (por ejemplo, en 24 horas), semanal (por ejemplo, en 7 días) o mensual (por ejemplo, en 30 días) en comparación con un Ree de control (por ejemplo, el Ree en el sujeto antes del tratamiento o un Ree predeterminado, por ejemplo, Ree promedio de una población humana obesa de edad y género similares y normalizado para el peso como el sujeto o el Ree del sujeto en una medición previa, por ejemplo, visita previa), por ejemplo, como se mide después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento.

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

En modalidades, el aumento de Ree en el sujeto es de al menos 2% (por ejemplo, al menos 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15% o más), por ejemplo, como se mide después de 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de tratamiento, en comparación con el Ree en el sujeto antes del tratamiento.

En modalidades, el REE en el sujeto (por ejemplo, sujeto adulto) después del tratamiento con un agonista de MC4R (por ejemplo, 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 (por ejemplo, al menos 1800, 1825, 1850, 1875, 1900, 1925, 1950, 1975, 2000, 2025, 2050, 2100, 2150, 2200, 2250, 2300, 2400 kcal/día o más), por ejemplo, para un sujeto adulto. En modalidades, el Ree en el sujeto (por ejemplo, sujeto pediátrico) después del tratamiento con un agonista de MC4R (por ejemplo, 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 (por ejemplo, al menos 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500 kcal/día o más), por ejemplo, para pacientes pediátricos.

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una reducción en la ingesta de alimentos por parte del sujeto en comparación con un control (por ejemplo, la ingesta de alimentos del sujeto antes del tratamiento o un nivel de ingesta de alimentos predeterminado, por ejemplo, la ingesta de alimentos de una población humana obesa promedio o la ingesta de alimentos del sujeto en una medición previa, por ejemplo, en

una visita previa), por ejemplo, donde la ingesta de alimentos se mide como ingesta diaria de alimentos o ingesta de alimentos durante un período de 24 horas, o una semana. En modalidades, la reducción es de al menos 100 kilocalorías, por ejemplo, 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, por ejemplo, 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, por ejemplo, para un sujeto adulto. En modalidades, la ingesta media de alimentos puede disminuir desde una referencia a o por encima de aproximadamente 100 kcal/kg/día hasta aproximadamente 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 kcal/kg/día o menos después del tratamiento con un agonista de MC4R, por ejemplo, setmelanotida, por ejemplo, en un sujeto pediátrico a aproximadamente 1 año de edad. En modalidades, la ingesta media de alimentos puede disminuir desde una referencia a o por encima de aproximadamente 40 kcal/kg/día hasta aproximadamente 35, 30, 20 o 10 kcal/kg/día o menos después del tratamiento con un agonista de MC4R, por ejemplo, setmelanotida, por ejemplo, en un sujeto pediátrico en la adolescencia tardía.

La ingesta de alimentos se puede determinar mediante métodos estándar, por ejemplo, como se describe en Rutishauser. Pub. Health Nutr. 8.7A(2005):1100-07.

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado una reducción en la circunferencia de la cintura del sujeto en comparación con un control (por ejemplo, la circunferencia de la cintura del sujeto antes del tratamiento o la circunferencia de la cintura del sujeto en una medición previa, por ejemplo, visita previa), como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En modalidades, la reducción en la circunferencia de la cintura es de al menos 2 cm (por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 cm o más) en el sujeto (por ejemplo, sujeto adulto) en comparación con un control (por ejemplo, la circunferencia de la cintura del sujeto antes del tratamiento o una circunferencia de la cintura predeterminada, por ejemplo, la circunferencia de la cintura de una población humana obesa promedio de edad y género similares o la circunferencia de la cintura del sujeto en una medición previa, por ejemplo, visita previa), como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En modalidades, la circunferencia de la cintura se mide usando métodos estándar. En modalidades, la circunferencia de la cintura es la circunferencia más grande alrededor de la sección media de un sujeto, por ejemplo, alrededor del abdomen de un sujeto. En otras modalidades, la circunferencia de la cintura se mide alrededor de la cintura natural (por ejemplo, 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.

Un sujeto puede experimentar una reducción en la circunferencia de la cintura tras la

administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). Por ejemplo, el sujeto puede experimentar una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 1 cm tras la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140) con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID 140) . En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 1,5, 2, 2,5 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 cm o más con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 1,5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 2 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 2,5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 3 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 4 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 6 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 7 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la

circunferencia de la cintura de más de 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de más de 10" con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 a aproximadamente 9 cm, 1 a aproximadamente 8 cm, 1 a aproximadamente 7 cm, 1 a aproximadamente 6 cm, 1 a aproximadamente 5 cm, 1 a aproximadamente 4 cm, 1 a aproximadamente 3 cm o 1 a aproximadamente 2 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 cm con respecto

a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 2 a aproximadamente 9 cm, 2 a aproximadamente 8 cm, 2 a aproximadamente 7 cm, 2 a aproximadamente 6 cm, 2 a aproximadamente 5 cm, 2 a aproximadamente 4 cm o 2 a aproximadamente 3 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R

(por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de entre aproximadamente 3 a aproximadamente 9 cm, 3 a aproximadamente 8 cm, 3 a aproximadamente 7 cm, 3 a aproximadamente 6 cm, 3 a aproximadamente 5 cm o 3 a aproximadamente 4 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 3 y aproximadamente 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto

experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 3 y aproximadamente 4 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 4 a aproximadamente 9 cm, 4 a aproximadamente 8 cm, 4 a aproximadamente 7 cm, 4 a aproximadamente 6 cm o 4 a aproximadamente 5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura

del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 5 a aproximadamente 9 cm, 5 a aproximadamente 8 cm, 5 a aproximadamente 7 cm o 5 a aproximadamente 6 cm, con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 6 y aproximadamente 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 6 a aproximadamente 9 cm, 6 a aproximadamente 8 cm o 6 a aproximadamente 7 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del

agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 6 y aproximadamente 7 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 7 a aproximadamente 9 cm o aproximadamente 7 a aproximadamente 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura entre aproximadamente 9 y aproximadamente 10 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140).

En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 10" con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2,5, 2, 1,5, 1 cm o menos con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, la SEQ ID NO: 140). En una modalidad, el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 9 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). El sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 8 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 7 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). El sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 6 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). El sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 4 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). El sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 3 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). el sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 2,5 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). El sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 2 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). El sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 1,5

cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140). El sujeto experimenta una reducción en la circunferencia de la cintura de menos de 1 cm con respecto a la circunferencia de la cintura del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R (por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, SEQ ID NO: 140).

En modalidades, los métodos descritos en la presente dan como resultado un aumento no detectable en la presión arterial (por ejemplo, presión arterial diastólica y/o sistólica) del sujeto en comparación con una presión arterial de control (por ejemplo, la presión arterial del sujeto antes del tratamiento o una presión arterial predeterminada, por ejemplo, la presión arterial de una población humana obesa promedio de edad y género similares o la presión arterial del sujeto en una medición previa, por ejemplo, visita previa), como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

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

En modalidades, la reducción en la presión arterial, por ejemplo, presión arterial sistólica, es de al menos 3 mmHg (por ejemplo, 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, como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En modalidades, la reducción en la presión arterial, por ejemplo, presión arterial diastólica, es de al menos 4 mmHg (por ejemplo, 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, como se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas o más después del inicio del tratamiento.

En modalidades, los métodos descritos en la presente no dan como resultado un efecto adverso sobre la frecuencia cardíaca o la presión arterial.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en un sujeto, en donde el método comprende administrarle al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-d)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta uno o más de:

(i) una reducción del BMI $\geq$ 5% después de 16 semanas desde el inicio para todos los sujetos

- (ii) Una reducción media en el BMI $\geq 10\%$ después de 16 semanas desde el inicio para un sujeto que completa el curso de la terapia
- (iii) una reducción media en el BMI de aproximadamente 6,36 después de 16 semanas desde el inicio
- (iv) una reducción media en el BMI de aproximadamente 7,16 después de 16 semanas desde el inicio, en donde el sujeto es un paciente pediátrico de 6 a menos de 18 años de edad
- (v) una reducción media en el BMI de aproximadamente 2,75 después de 16 semanas desde el inicio, en donde el sujeto es un sujeto adulto
- (vi) una reducción porcentual media en el BMI de aproximadamente el 17,18% después de 16 semanas desde el inicio
- (vii) Una reducción media en el puntaje Z del BMI de aproximadamente 1,08 después de 16 semanas desde el inicio
- (viii) Una reducción media en el peso de aproximadamente 15,87 kg después de 16 semanas desde el inicio
- (ix) Una reducción media en el peso de aproximadamente 17,83 kg después de 16 semanas desde el inicio, en donde el sujeto es un paciente pediátrico de 6 a menos de 18 años de edad
- (x) Una reducción promedio en el peso de 7,02 kg después de 16 semanas desde el inicio, en donde el sujeto es un paciente adulto
- (xi) Una reducción porcentual promedio en el peso del 15,79% después de 16 semanas desde el inicio_
- (xii) Una reducción porcentual media en el peso del 17,80% después de 16 semanas desde el inicio, en donde el sujeto es un paciente pediátrico de 6 a menos de 18 años de edad
- (xiii) Una reducción porcentual media en el peso de 6,76% después de 16 semanas desde el inicio, en donde el sujeto es un sujeto adulto
- (xiv) Una reducción media en el promedio semanal de la puntuación diaria de mayor hambre de 2,66 después de 16 semanas desde el inicio
- En aun otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en un sujeto, en donde el método comprende administrarle al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta uno o más de:
- (xvi) una reducción del BMI $\geq 5\%$ después de 16 semanas desde el inicio para todos los sujetos
- (xvii) Una reducción media en el BMI $\geq 10\%$ después de 16 semanas desde el inicio para un sujeto que completa el curso de la terapia
- (xviii) una reducción media en el BMI de aproximadamente 5,32 después de 16 semanas

desde el inicio

(xxi) una reducción porcentual media en el BMI de aproximadamente el 14,46% después de 16 semanas desde el inicio

5 (xxii) Una reducción media en el promedio semanal de la puntuación diaria de mayor hambre de 2,77 después de 16 semanas desde el inicio

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-d)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta todo de (i) –(xiv).

15 En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-d)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta todo (xvi) –(xii).

20 En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-d)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta todo de (i) –(xxii).

25 En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-d)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta uno o más de (iv), (vii), (ix), (xii).

30 En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-d)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta todo (iv), (vii), (ix), (xii).

35 En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en un sujeto, en donde el método comprende

administrarle al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-d)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta uno o más de (v), (x) y (xiii).

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad, por ejemplo, obesidad hipotalámica, en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta todo lo de (v), (x) y (xiii).

Selección del paciente

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

En modalidades, el sujeto (por ejemplo, sujeto adulto) tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 25 kg/m² o 30 kg/m² (por ejemplo, $\geq$ 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 mayor) antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R o en el momento de la primera administración.

En modalidades, el sujeto (por ejemplo, sujeto pediátrico) tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 85-95 percentil antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

En modalidades, el sujeto tiene un peso corporal de al menos aproximadamente 5 kg, por ejemplo, al menos aproximadamente 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 mayor, por ejemplo, antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración. En modalidades, el sujeto tiene un peso corporal de al menos 20 kg, al menos

60 kg o al menos 100 kg, por ejemplo, antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R o en el momento de la primera administración.

5 En modalidades, el sujeto recibió intervención en el sistema gastrointestinal. Por ejemplo, el sujeto puede haber recibido una cirugía de vesícula biliar, una cirugía intestinal, una cirugía gástrica (por ejemplo, una cirugía bariátrica) u otro procedimiento de supervivencia. En una modalidad, el sujeto recibió una cirugía de derivación gástrica. En una modalidad, el sujeto recibió una cirugía que resultó en una restricción de la cantidad total de
10 alimento capaz de ser retenido o procesado a la vez, por ejemplo, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso o el colon.

En una modalidad, el sujeto se ha sometido a una cirugía, por ejemplo, una cirugía de resección tumoral.

15 En una modalidad, el sujeto tiene una enfermedad cerebral proliferativa. La enfermedad cerebral proliferativa puede incluir un tumor benigno, lesión benigna o un tumor maligno, por ejemplo, cáncer. En una modalidad, la enfermedad cerebral proliferativa está presente en el hipotálamo. En una modalidad, la enfermedad cerebral proliferativa está presente en el núcleo hipotalámico paraventricular, el núcleo hipotalámico ventromedial o el núcleo hipotalámico arqueado.

20 En una modalidad, la enfermedad cerebral proliferativa es un tumor cerebral benigno o una lesión cerebral benigna. Los tipos ejemplares de tumores benignos o lesiones cerebrales incluyen un meningioma, adenoma hipofisario, craneofaringioma, schwannoma, angiofibroma nasofaríngeo, tumor del plexo coroideo, tumor neuroepitelial disembrionárico, neurofibroma, hemangioblastoma, condroma, tumor de células gigantes, osteoma, quiste aracnoide, quiste coloide, quiste dermoide, quiste epidermoide, displasia fibrosa, quiste de hendidura de Rathke y lesión del ápice petroso. En una modalidad, la enfermedad cerebral proliferativa es un craneofaringioma.

25 En una modalidad, el sujeto tiene un tumor maligno o un cáncer, por ejemplo, un cáncer del sistema nervioso central o del sistema nervioso periférico. En una modalidad, el cáncer está presente en el hipotálamo. En una modalidad, el cáncer está presente en el núcleo hipotalámico paraventricular, el núcleo hipotalámico ventromedial o el núcleo hipotalámico arqueado. En una modalidad, el sujeto tiene un cáncer cerebral. Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen glioblastoma, oligodendroglioma y astrocitoma. En una modalidad, el cáncer comprende astrocitoma. En modalidades, el sujeto es un adulto, p. ej., 18 años de
30 edad 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 más.

En modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico, por ejemplo, menor de 18 años de

edad o menor (por ejemplo, 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 una modalidad, el sujeto tiene o se identifica que tiene un síndrome metabólico. En una modalidad, el sujeto tiene o se identifica que tiene diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2).

En modalidades, el sujeto tiene o se identifica que tiene un defecto, por ejemplo, un defecto genético, o una mutación, en un gen agonizable de la vía MC4R. En modalidades, el sujeto tiene o se identifica que tiene una mutación de 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, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, o genes MeCP2. En modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o trastorno asociado con un gen en la Tabla 2. En modalidades, el sujeto tiene o se identifica que tiene una mutación de pérdida de función en uno o más genes en la Tabla 2.

En modalidades, el sujeto no tiene o no se identifica como que tiene un defecto, por ejemplo, defecto genético, o una mutación, en un gen agonizable de la vía MC4R. En modalidades, el sujeto no tiene o no se identifica que tenga una mutación de 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, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, o genes MeCP2. En modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o trastorno asociado con un gen en la Tabla 2. En modalidades, el sujeto tiene o se identifica que tiene una mutación de pérdida de función en uno o más genes en la Tabla 2.

En modalidades, los métodos en la presente pueden comprender identificar o seleccionar un sujeto que tiene un defecto, por ejemplo, un defecto genético o una mutación, en uno o más genes enumerados en la Tabla 2. En modalidades, los métodos en la presente pueden comprender adquirir conocimiento del genotipo, secuencia predeterminada o

mutación. En modalidades, los métodos en el presente documento pueden comprender adquirir conocimiento del genotipo de, por ejemplo, de una mutación en uno o más 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, o VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, o genes MeCP2. En modalidades, el agonista de MC4R se administra en respuesta a la adquisición de conocimientos, por ejemplo, detección o identificación, de una secuencia predeterminada, por ejemplo, una mutación, en un gen descrito en la presente, uno o más 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, o VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, ISL1, o genes MeCP2.

En modalidades, la identificación o selección de un sujeto que tiene un determinado genotipo o secuencia predeterminada, por ejemplo, mutación, en un gen, puede comprender adquirir conocimiento del determinado genotipo o secuencia predeterminada, por ejemplo, mutación. El conocimiento del tipo se puede adquirir de varias maneras, como se describe en detalle en la sección Definiciones.

En algunas modalidades, una secuencia se adquiere, por ejemplo, al obtener la posesión de una secuencia de nucleótidos, al "adquirir directamente" o "adquirir indirectamente" la secuencia. "Adquirir directamente una secuencia" significa realizar un proceso (*por ejemplo*, realizar un método sintético o analítico) para obtener la secuencia, tal como realizar un método de secuenciación (*por ejemplo*, un método de Secuenciación de Próxima Generación (NGS, por sus siglas en inglés)). "Adquirir indirectamente una secuencia" se refiere a recibir información o conocimiento de, o recibir, la secuencia de otra parte o fuente (*por ejemplo*, un laboratorio de terceros que adquirió directamente la secuencia). La secuencia adquirida no necesita ser una secuencia completa, *por ejemplo*, la secuenciación de al menos un nucleótido, u obtener información o conocimiento, que identifique un genotipo o secuencia

predeterminada, por ejemplo, mutación, descrita en la presente como presente en un sujeto constituye adquirir una secuencia.

En modalidades, la secuencia se puede adquirir directamente. Adquirir directamente una secuencia incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física, *por ejemplo*, un material de partida, tal como una muestra de tejido, *por ejemplo*, una muestra de sangre o biopsia de tejido, o análisis de un ácido nucleico aislado (*por ejemplo*, ADN o ARN). Los cambios de ejemplo incluyen hacer una entidad física a partir de dos o más materiales de partida, cizallar o fragmentar una sustancia, tal como un fragmento de ADN genómico; separar o purificar una sustancia (*por ejemplo*, aislar una muestra de ácido nucleico de un tejido); combinar dos o más entidades separadas en una mezcla, realizar una reacción química que incluye romper o formar un enlace covalente o no covalente. La adquisición directa de un valor incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia como se describió anteriormente.

En algunas modalidades, adquirir conocimiento del determinado genotipo o secuencia predeterminada, por ejemplo, mutación, puede comprender adquirir una muestra, por ejemplo, a partir de la cual se determina el genotipo o secuencia predeterminada, por ejemplo, mutación. "Adquirir una muestra", tal como se usa el término en la presente, se refiere a obtener la posesión de una muestra, *por ejemplo*, una muestra de tejido o muestra de ácido nucleico, mediante "adquirir directamente" o "adquirir indirectamente" la muestra. "Adquirir directamente una muestra" significa realizar un proceso (*por ejemplo*, realizar un método físico como una cirugía o extracción) para obtener la muestra. "Adquirir indirectamente una muestra" se refiere a recibir la muestra de otra parte o fuente (*por ejemplo*, un laboratorio externo que adquirió directamente la muestra). La adquisición directa de una muestra incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física, *por ejemplo*, un material de partida, tal como un tejido, *por ejemplo*, un tejido en un paciente humano o un tejido que se ha aislado previamente de un paciente. Los cambios de ejemplo incluyen hacer una entidad física a partir de un material de partida, diseccionar o raspar un tejido; separar o purificar una sustancia (*por ejemplo*, un tejido de muestra o una muestra de ácido nucleico); combinar dos o más entidades separadas en una mezcla; realizar una reacción química que incluye romper o formar un enlace covalente o no covalente. La adquisición directa de una muestra incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia, *por ejemplo*, como se describió anteriormente.

En algunos aspectos, en la presente también se proporciona un método para evaluar un sujeto, por ejemplo, para determinar la capacidad de respuesta probable a un agonista de MC4R, por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, setmelanotida. En algunas modalidades, el método comprende adquirir información sobre el genotipo del sujeto. En modalidades, el método comprende adquirir información sobre la presencia o

ausencia de un defecto, por ejemplo, defecto genético, en uno o más genes enumerados en la Tabla 2 en el sujeto.

En modalidades, se puede identificar que el sujeto tiene un defecto, por ejemplo, defecto genético, por ejemplo, mutación, en uno o más genes enumerados en la Tabla 2, mediante el uso de los métodos descritos en la presente.

En modalidades, la identificación del sujeto que tiene un defecto, por ejemplo, defecto genético, por ejemplo, mutación, indica que es probable que el sujeto responda (por ejemplo, con una mejora en uno o más síntomas) a un agonista de MC4R, por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, setmelanotida. En modalidades, una mejora en un síntoma puede incluir un resultado descrito en la presente. Por ejemplo, una mejora en un síntoma puede incluir una reducción de peso (por ejemplo, peso corporal), una reducción en el nivel de hambre, una disminución no detectable en el gasto de energía (por ejemplo, gasto de energía en reposo), un aumento en el gasto de energía (por ejemplo, gasto de energía en reposo), una reducción en la ingesta de alimentos diaria/semanal/mensual o una reducción en la circunferencia de la cintura, por ejemplo, en relación con un control.

En modalidades, la identificación del sujeto que tiene el defecto, por ejemplo, defecto genético, por ejemplo, mutación, indica que es más probable que el sujeto responda a (o es probable que tenga una mayor respuesta a) un agonista de MC4R, por ejemplo, un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, setmelanotida, que un sujeto (por ejemplo, sujeto obeso, por ejemplo, de edad similar y/o peso previo al tratamiento) que carece de un defecto genético en uno o más genes enumerados en la Tabla 2, por ejemplo, un sujeto obeso de tipo salvaje. En modalidades, un sujeto que es más probable que responda es más probable que tenga uno o más síntomas mejorados, tales como los síntomas descritos en la presente, por ejemplo, en comparación con un control, por ejemplo, un sujeto (por ejemplo, sujeto obeso, por ejemplo, de edad similar y/o peso previo al tratamiento) que carece de un defecto genético en uno o más genes enumerados en la Tabla 2, por ejemplo, un sujeto obeso de tipo salvaje. En modalidades, un sujeto que es probable que tenga una mayor respuesta es probable que tenga una mayor mejora en los síntomas, por ejemplo, los síntomas descritos en la presente, por ejemplo, mayor pérdida de peso, mayor disminución en la circunferencia de la cintura, mayor aumento en el gasto de energía en reposo, mayor disminución en la ingesta de alimentos, mayor disminución en el nivel de hambre, por ejemplo, en comparación con un control, por ejemplo, un sujeto (por ejemplo, sujeto obeso, por ejemplo, de edad similar y/o peso previo al tratamiento) que carece de un defecto genético en uno o más genes enumerados en la Tabla 2, por ejemplo, un sujeto obeso de tipo salvaje.

En modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden además proporcionar un informe que identifica la presencia o ausencia del defecto genético y, en algunos casos, un identificador para el sujeto. En modalidades, el informe proporciona una

recomendación sobre opciones terapéuticas potenciales, eficacia probable de una opción terapéutica y/o recomendaciones/instrucciones para la administración de la opción terapéutica (por ejemplo, agonista de MC4R, por ejemplo, agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, setmelanotida).

Agonistas de MC4R

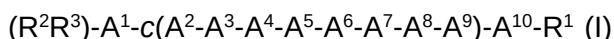
En la presente se describen métodos para tratar una obesidad no genética en un sujeto, que comprenden administrarle a un sujeto un agonista del receptor de melanocortina 4 (MC4R). Los ejemplos de agonistas de MC4R de origen natural incluyen α -MSH, β -MSH, γ -MSH y hormona adenocortitrópica (ACTH) o un fragmento funcional de esta. Los ejemplos de agonistas de MC4R sintéticos se describen en detalle a continuación.

En algunas modalidades, un agonista de MC4R puede ser cualquier agonista conocido de MC4R. En alguna modalidad de ejemplo, el agonista de MC4R no es una hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o un fragmento de esta. Los agonistas de MC4R de ejemplo incluyen los descritos en WO2011104378; WO2011104379; 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; WO201096854; US20100190793; WO201025142; WO2014144260; WO2017059075; y WO201015972. Se encuentran ejemplos adicionales de agonistas de MC4R en la patente estadounidense n.º 8.263.608; la patente estadounidense n.º 8.247.530; la patente estadounidense n.º 8.114.844; y la patente estadounidense n.º 7.968.548. Las enseñanzas completas de estas publicaciones se incorporan a la presente mediante referencia.

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), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente. En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente. En una modalidad, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (I). En una modalidad, el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (II).

En una modalidad de ejemplo, el agonista de MC4R es un tripéptido D-Phe-Arg-Trp (SEQ ID NO: 560) o una sal farmacéutica de este. En otro ejemplo, el agonista es cualquier péptido que incluye la SEQ ID NO: 560 o una sal farmacéutica de este. En aun otro ejemplo, el agonista de MC4R es un tripéptido acetilado Ac-D-Phe-Arg-Trp-NH₂ (SEQ ID NO: 561) o una sal farmacéutica de este.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A^1 es Acc, $HN-(CH_2)_m-C(O)$, L- o D-aminoácido, o eliminado; A^2 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, o Glu; A^3 es Gly, Ala, β -Ala, Gaba, Aib, D-aminoácido, o eliminado; 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, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$, L-Phe o D-(Et)Tyr; A^6 es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, o $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4 R^5))-C(O)$; A^7 es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal o D-Bip; A^8 es Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, $HN-(CH_2)_s-C(O)$, o eliminado; A^9 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys; A^{10} es Acc, $HN-(CH_2)_t-C(O)$, L- o D-aminoácido, o eliminado; R^1 es OH o NH_2 ; cada uno de R^2 y R^3 se selecciona, independientemente para cada aparición, 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}), aril(C_1-C_{30})alquilo, aril(C_1-C_{30})acilo, 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 (C_2-C_{30}) sustituido, arilo(C_1-C_{30})alquilo sustituido y arilo(C_1-C_{30})acilo sustituido; cada uno de R^4 y R^5 es, independientemente para cada aparición, H, alquilo (C_1-C_{40}), heteroalquilo (C_1-C_{40}), acilo (C_1-C_{40}), alquenilo (C_2-C_{40}), alquinilo (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, alquenilo (C_2-C_{40}) sustituido, alquinilo (C_2-C_{40}) sustituido, arilalquilo (C_1-C_{40}) sustituido, alquilo (C_1-C_{40}) sustituido, arilo(C_1-C_{40})acilo, (C_1-C_{40})alquilsulfonilo o $-C(NH)-NH_2$; m es, independientemente para cada aparición, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; n es, independientemente para cada aparición, 1, 2, 3, 4 o 5; s es, independientemente para cada aparición, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; t es, independientemente para cada aparición, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; X^1, X^2, X^3, X^4 y X^5 cada uno es, independientemente para cada aparición, H, F, Cl, Br, I, -alquilo(C_1-C_{10}), alquilo (C_1-C_{10}) sustituido, alquenilo (C_2-C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}) sustituido, alquinilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH_2 , NO_2 o CN.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), cuando R^4 es acilo (C_1-C_{40}), arilacilo(C_1-C_{40}), acilo (C_1-C_{40}) sustituido, arilacilo(C_1-C_{40}) sustituido, alquilsulfonilo (C_1-C_{40}) o $-C(NH)-NH_2$, entonces R^5 es H o alquilo (C_1-C_{40}), heteroalquilo (C_1-C_{40}), alquenilo (C_2-C_{40}), alquinilo (C_2-C_{40}), arilalquilo(C_1-C_{40}), alquilo (C_1-C_{40}) sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{40}) sustituido, alquenilo (C_2-C_{40}) sustituido, alquinilo (C_2-C_{40}) sustituido o arilalquilo(C_1-C_{40}) sustituido.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), cuando R^2 es acilo (C_1-C_{30}), aril acilo (C_1-C_{30}), acilo (C_1-C_{30}) sustituido o aril acilo (C_1-C_{30}) sustituido, entonces R^3 es H, alquilo (C_1-C_{30}), heteroalquilo (C_1-C_{30}), alquenilo (C_2-C_{30}), alquinilo (C_2-C_{30}), aril alquilo (C_1-C_{30}), alquilo (C_1-C_{30}) sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{30}) sustituido, alquenilo (C_2-C_{30}) sustituido, alquinilo (C_2-C_{30}) sustituido o aril alquilo (C_1-C_{30}) sustituido;

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), ya sea A^3 o A^8 o ambos deben estar

presentes en dicho compuesto.

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.

5 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.

10 En algunas modalidades, para la Fórmula (I), cuando se elimina A¹, entonces R² y R³ no pueden ser ambos H.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I): A¹ es A6c, Arg, D-Arg, Cha, D-Cha, hCha, Chg, D-Chg, Gaba, Ile, Leu, hLeu, Cumplido, β-hMet, 2-Nal, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro, Val, o eliminado; A² es Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Bolígrafo, 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 eliminado; 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, Ajá, Ahx, Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly o eliminado; A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Lys, Bolígrafo, o D-Pen; y A¹⁰ es Thr, o eliminado, en donde al menos uno de A³ o A⁸ se elimina, pero no ambos.

20 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto descrito en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2007/008704, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

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

- (SEQ ID NO: 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 9) Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 10) Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 11) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

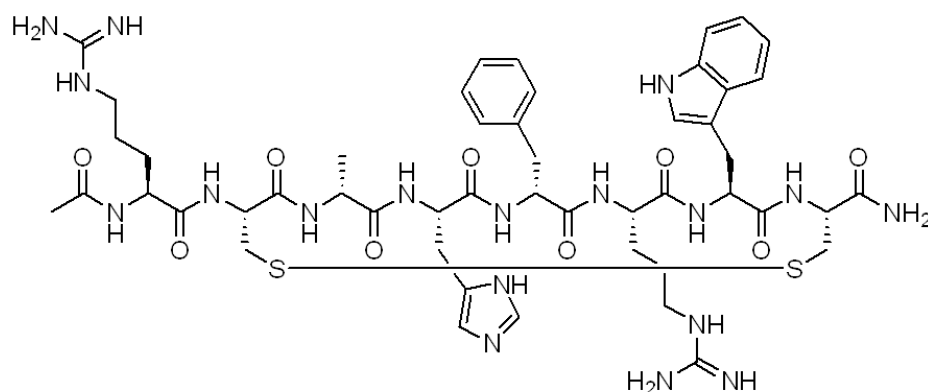
- (SEQ ID NO: 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 34) Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 35) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 36) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 37) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 38) Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 39) Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 40) Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 41) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 42) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 43) Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 44) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 45) n-butanoil-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 46) n-butilil-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 47) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 48) Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 49) Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 50) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 51) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 52) Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 53) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 54) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 68) n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 69) n-butanoil-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 85) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 88) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

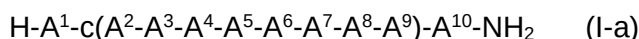
- (SEQ ID NO: 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 98) Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 99) Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 100) Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 101) Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 102) Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 103) Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 104) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 105) Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 107) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
- (SEQ ID NO: 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 113) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 114) Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 115) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;
- (SEQ ID NO: 116) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;
- (SEQ ID NO: 117) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
- (SEQ ID NO: 118) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
- 30 (SEQ ID NO: 119) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;
- (SEQ ID NO: 120) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;
- (SEQ ID NO: 121) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;
- (SEQ ID NO: 122) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- (SEQ ID NO: 123) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- 35 (SEQ ID NO: 124) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- (SEQ ID NO: 125) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- (SEQ ID NO: 126) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- (SEQ ID NO: 127) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

(SEQ ID NO: 128) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 (SEQ ID NO: 129) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;
 (SEQ ID NO: 130) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;
 5 (SEQ ID NO: 131) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH;
 (SEQ ID NO: 132) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
 (SEQ ID NO: 133) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
 (SEQ ID NO: 134) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
 (SEQ ID NO: 135) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;
 10 (SEQ ID NO: 136) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
 (SEQ ID NO: 137) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 (SEQ ID NO: 138) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 139) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 140) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 141) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 142) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 143) Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 144) Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 145) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 146) Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 147) Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, el compuesto de
 Fórmula (I) es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140) o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este. Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂
 25 (SEQ ID NO: 140), también conocido como RM-493 y setmelanotida, es un péptido que
 conserva la especificidad y funcionalidad de la hormona natural que activa MC4R y no se ha
 demostrado que afecte negativamente la presión arterial en ensayos clínicos (ver, por
 ejemplo, 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 (SEQ ID NO: 140) se muestra a continuación:



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



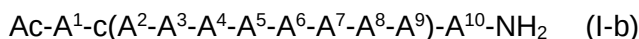
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

- 5 A¹ es Phe, D-Phe o Nle;
 A² es Cys;
 Se suprime A³;
 A⁴ es Suyo;
 A⁵ es D-Phe o D-(Et)Tyr;
 10 A⁶ es Arg o hArg;
 A⁷ es Trp o Bip;
 A⁸ es Ala, β-Ala, Gaba o Apn;
 A⁹ es D-Cys; y
 A¹⁰ es Thr o eliminado.

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

- (SEQ ID NO: 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 85) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 105) Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂.

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



- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

- A¹ es Nle, A6c, D-2-Nal, Cha, Oic, Chg, hCha, D-Cha, D-hCha, Nip, hPro, hLeu, Phe, D-Phe,
 D-Chg, hPhe, β-hMet, Gaba, Leu, Ile, Val, 2-Nal, Arg o D-Arg;
 A² es Asp, Cys, D-Cys o Pen;
 A³ es D-Ala, β-Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, D-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha,
 35 eliminado;
 A⁴ His o 3-Pal;
 A⁵ es Phe, D-Phe o D-2-Nal;
 A⁶ es Arg;

A⁷ es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal o D-Trp;

A⁸ es β-Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, Ala, Aha, D-Ala o eliminado;

A⁹ es Lys, Cys, D-Cys o Pen;

5 Se elimina A¹⁰.

en donde A² y A⁹ se seleccionan por pares para formar un puente disulfuro o lactama.

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

- (SEQ ID NO: 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 9) Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 10) Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 11) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 34) Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 35) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 36) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 37) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 38) Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 39) Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 40) Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 41) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 42) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 43) Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 44) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 47) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 48) Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 49) Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 50) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 51) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 52) Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 53) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 54) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 98) Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 99) Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 100) Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 101) Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 102) Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 103) Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 113) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 114) Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 139) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 140) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 141) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 142) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 143) Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 144) Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 145) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 146) Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; y

(SEQ ID NO: 147) Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂.

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

Ac-Nle-c(A²-A³-A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹)-A¹⁰-NH₂ (I-c)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A² es Asp, Cys, D-Cys o Pen;

A³ es D-Ala, β-Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, Aib, DI-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha o eliminado;

A⁴ es His o 3-Pal;

10 A⁵ es D-Phe, D-2-Nal o Phe;

A⁶ es Arg;

A⁷ es Trp, D-Trp, 2-Nal, 1-Nal, Bal;

A⁸ es β-Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, D-Ala, Aha, Ala o eliminado;

A⁹ es Lys, Cys, D-Cys o Pen; y

15 Se elimina A¹⁰,

en donde A² y A⁹ se seleccionan por pares para formar un puente disulfuro o lactama.

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

(SEQ ID NO: 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;

20 (SEQ ID NO: 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

25 (SEQ ID NO: 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

30 (SEQ ID NO: 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

35 (SEQ ID NO: 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

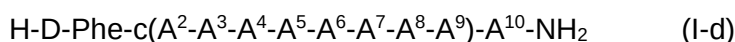
(SEQ ID NO: 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; y
 10 (SEQ ID NO: 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A² es Cys;

15 Se suprime A³;

A⁴ es Suyo;

A⁵ es D-Phe o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg o hArg;

A⁷ es Trp o Bip;

20 A⁸ es Ala, β-Ala o Gaba;

A⁹ es D-Cys; y

A¹⁰ es Thr.

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

(SEQ ID NO: 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

25 (SEQ ID NO: 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

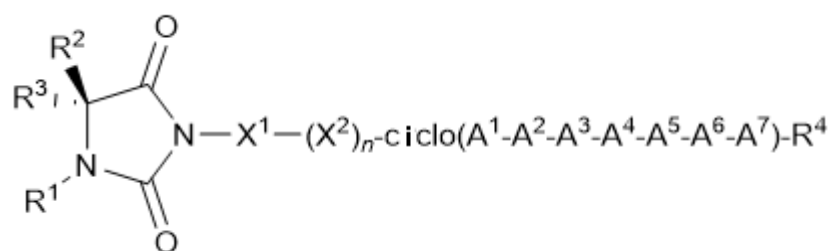
(SEQ ID NO: 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

30 (SEQ ID NO: 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; y

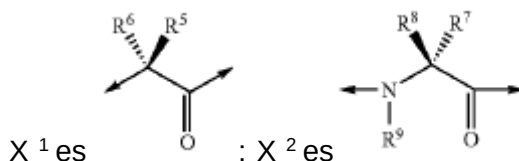
(SEQ ID NO: 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂.

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



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



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 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 arilo(C_1 - C_5)alquilo o R^2 y R^3 pueden fusionarse juntos para formar un resto cíclico; R^4 es OH, NH_2 , CO_2H o $C(O)NH_2$; cada uno de R^5 y R^6 es, 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^5 y R^6 pueden fusionarse juntos para formar un resto cíclico; cada uno de R^7 y R^8 es, independientemente, H, (C_1 - C_{10})alquilo, 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 juntos para formar un resto cíclico; R^9 es H, alquilo (C_1 - C_{10}) o alquilo (C_1 - C_{10}) sustituido; y n es, independientemente para cada aparición del mismo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), A^1 es Cys; A^2 es D-Ala, Asn, Asp, Gln, Glu o D-Phe; A^3 es H es; A^4 es D-2-Nal o D-Phe; A^5 es Arg; A^6 es Trp; y A^7 es Cys o Pen; cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^9 es, independientemente, H; R^4 es $C(O)NH_2$; cada uno de R^5 y R^6 es, independientemente, H, heteroalquilo (C_1 - C_{10}), alquilo (C_1 - C_{10}) sustituido o heteroalquilo (C_1 - C_{10}) sustituido o R^5 y R^6 pueden fusionarse juntos para formar un resto cíclico; y cada uno de R^7 y R^8 es, independientemente, H, alquilo (C_1 - C_{10}), heteroalquilo (C_1 - C_{10}) sustituido o heteroalquilo (C_1 - C_{10}) sustituido;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

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

(SEQ ID NO: 148) Hidantoína($C(O)$ -(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH_2 ;

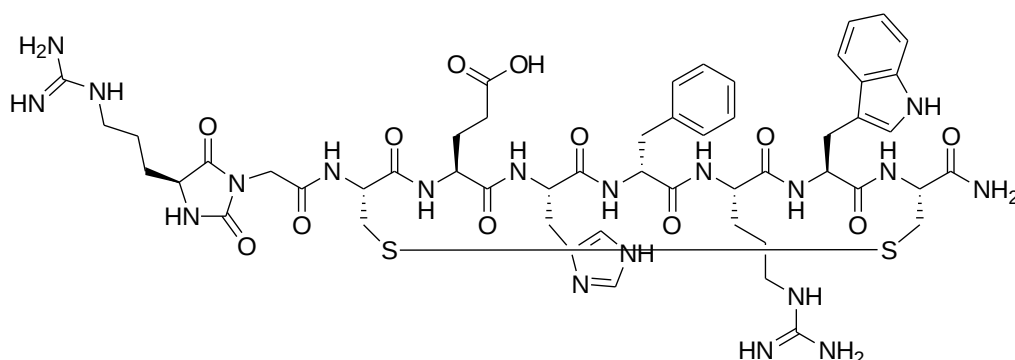
(SEQ ID NO: 149) Hidantoína($C(O)$ -(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH_2 ;

(SEQ ID NO: 150) Hidantoína(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 151) Hidantoína(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 152) Hidantoína(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 153) Hidantoína(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 154) Hidantoína(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 155) Hidantoína(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 156) Hidantoína(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 157) Hidantoína(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 158) Hidantoína(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 159) Hidantoína(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 160) Hidantoína(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 161) Hidantoína(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 162) Hidantoína(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 163) Hidantoína(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 164) Hidantoína(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 165) Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 166) Hidantoína(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 167) Hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 168) Hidantoína(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 169) Hidantoína(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 170) Hidantoína(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 171) Hidantoína(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 172) Hidantoína(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 173) Hidantoína(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 174) Hidantoína(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 175) Hidantoína(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 176) Hidantoína(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 177) Hidantoína(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 178) Hidantoína(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 179) Hidantoína(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 180) Hidantoína(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 181) Hidantoína(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 182) Hidantoína(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 183) Hidantoína(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 184) Hidantoína(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 185) Hidantoína(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

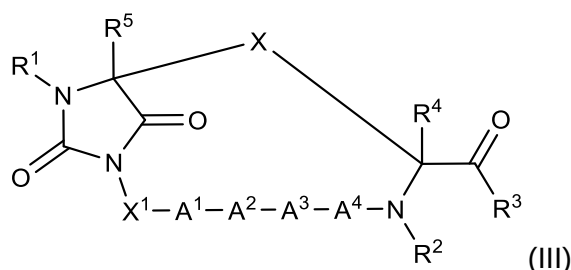
(SEQ ID NO: 186) Hidantoína(C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) se describe en WO2008/147556 o en la Solicitud de Patente Internacional Número PCT/US08/06675, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

En modalidades, el compuesto de Fórmula (II) es hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 148) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también conocido como RM-511. La estructura de la hidantoína(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO:148) se muestra a continuación:



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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, 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)_t-C(O)-NR⁸-(CH₂)_r y -(CH₂)_r-NR⁸-C(O)-(CH₂)_t -; R² cada uno es, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido; R³ es -OH o -NH₂; R⁴ y R⁵ cada uno es, independientemente, H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido; X¹ es

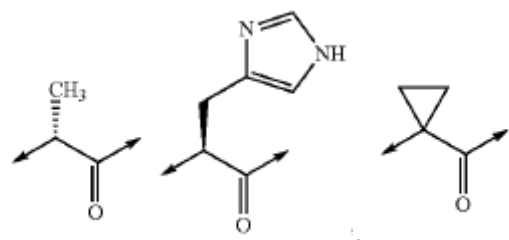


; A¹ es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, Taz, 2-Thi, 3-Thi o se elimina;

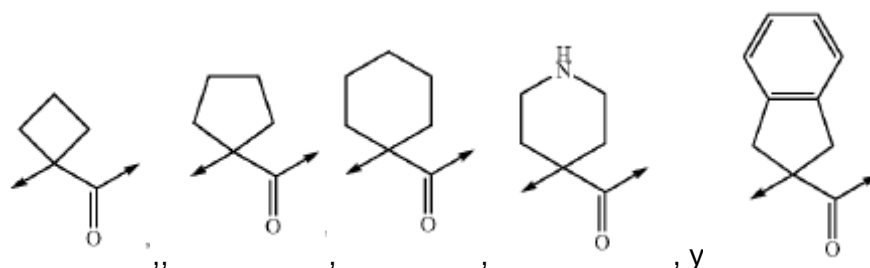
A² es D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe o D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe; A³ es Arg, hArg, Dab, Dap,

Lys u Orn; A⁴ es Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe o Trp; R⁶ y R⁷ cada uno es, independientemente para cada aparición 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 se puedan unir para formar un anillo; R⁸ es H, alquilo (C₁-C₁₀) o alquilo (C₁-C₁₀) sustituido; r es, independientemente para cada aparición de los mismos, 1, 2, 3, 4 o 5; y t es, independientemente para cada aparición de los mismos, 1 o 2.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula anterior pueden incluir compuestos en



donde X¹ se selecciona del grupo que consta de:



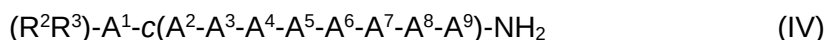
Los compuestos de Fórmula (III) se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2008/147556 o la Solicitud de Patente Internacional Número PCT/US08/06675, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

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

- (SEQ ID NO: 187) c[Hidantoína(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 188) c[Hidantoína(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 189) c[Hidantoína(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 190) c[Hidantoína(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 191) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 192) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 193) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 194) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 195) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 196) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 197) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 198) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
- (SEQ ID NO: 199) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

(SEQ ID NO: 200) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 201) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 202) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 203) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 204) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 205) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 206) c[Hidantoína(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 207) c[Hidantoína(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 208) c[Hidantoína(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 209) c[Hidantoína(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 210) c[Hidantoína(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 211) c[Hidantoína(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 212) c[Hidantoína(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂,
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A¹ es Nle o está eliminado; A² es
 20 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).

En modalidades de ejemplo 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.

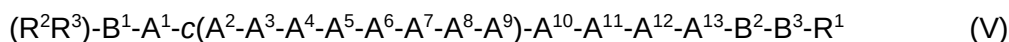
25 Los ejemplos de agonistas de MC4R de fórmula (IV) se describen en la publicación de
 solicitud de patente internacional número WO 2007/008704, que se incorpora a la presente
 mediante referencia en su totalidad.

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

(SEQ ID NO: 213) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 214) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 215) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 216) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 217) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 218) Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 219) Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 220) Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 221) Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 222) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂; y

(SEQ ID NO: 223) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂,
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este: B¹ es un resto peptídico 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 se elimina opcionalmente; A¹ es Acc, HN-(CH₂)_m-C(O), L- o D-aminoácido o se elimina; A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu; A³ es Gly, Glu, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-aminoácido o se elimina; A⁴ es H es, 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, D-(Et) Et, Tyr-Dip, D-B o D-Bpa; A⁶ es Arg, D-Arg, D, Dap, Dys, 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, Acc, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O) o eliminado; A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys; A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_t-C(O), Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp, Thr, un aminoácido L o D o eliminado; A¹¹ es Pro, hPro, 3-Hyp, 4-Hyp o eliminado; A¹² es Lys, Dab, Dap, Arg, hArg o eliminado; A¹³ es Asp, Glu o eliminado; B² es un resto peptídico que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos o eliminado, B³ es un resto peptídico 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 se elimina; R¹ es OH o NH₂; R² y R³ cada uno es, independientemente para cada aparición, se selecciona 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, aril(C₁-C₃₀)alquilo y aril(C₁-C₃₀)acilo sustituido; cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente para cada aparición, 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 cada uno es, independientemente para cada ocurrencia, H, F, Cl, Br, Yo, - alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, (C₂-C₁₀) alquenilo, alquenilo (C₂-C₁₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₁₀), alquinilo (C₂-C₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN.

En algunas modalidades de la Fórmula (V):

(I) cuando R^4 es (C_1-C_{40}) acilo, aril (C_1-C_{40}) acilo, (C_1-C_{40}) acilo sustituido, aril (C_1-C_{40}) acilo sustituido, (C_1-C_{40}) alquilsulfonilo o $C(NH)-NH_2$, entonces R^5 es H, (C_1-C_{40}) alquilo, (C_1-C_{40}) heteroalquilo, (C_2-C_{40}) alquenilo, (C_2-C_{40}) alquinilo, aril (C_1-C_{40}) alquilo, (C_1-C_{40}) alquilo sustituido, (C_1-C_{40}) heteroalquilo sustituido, (C_2-C_{40}) alquenilo sustituido, (C_2-C_{40}) alquinilo sustituido o aril (C_1-C_{40}) alquilo sustituido;

(II) cuando R^2 es (C_1-C_{30}) acilo, aril (C_1-C_{30}) acilo, (C_1-C_{30}) acilo sustituido o aril (C_1-C_{30}) acilo sustituido, entonces R^3 es H, (C_1-C_{30}) alquilo, (C_1-C_{30}) heteroalquilo, (C_2-C_{30}) alquenilo, (C_2-C_{30}) alquinilo, aril (C_1-C_{30}) alquilo, (C_1-C_{30}) alquilo sustituido, (C_1-C_{30}) heteroalquilo sustituido, (C_2-C_{30}) alquenilo sustituido, (C_2-C_{30}) alquinilo sustituido o aril (C_1-C_{30}) alquilo sustituido;

(III) ni B^1 ni B^2 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 B^1 o B^2 o ambos deben estar presentes en dicho compuesto;

(V) cuando A^2 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen, entonces A^9 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen; y

(VI) cuando A^2 es Asp o Glu, entonces A^9 es Dab, Dap, Orn o Lys.

En algunas modalidades de la Fórmula (V):

B^1 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)₅-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 eliminado;

B^2 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, (Doc) 2-Tyr, Doc) 2-Tyr-Gly, o eliminado;

B^3 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)₅, (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)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)₅-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 eliminado;

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

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 eliminado;

A⁴ es H;

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 eliminado;

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

A¹⁰ es Pro, Thr o eliminado;

A¹¹ es Pro o se eliminó;

A¹² es Arg, Lys o eliminado;

A¹³ es Asp o se eliminó;

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

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

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

(SEQ ID NO: 224) Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 225) Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 226) Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 227) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 228) Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 229) 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;

(SEQ ID NO: 230) 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;

(SEQ ID NO: 231) 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;

(SEQ ID NO: 232) 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;

(SEQ ID NO: 233) 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;
 (SEQ ID NO: 234) 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;
 5 (SEQ ID NO: 235) 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;
 (SEQ ID NO: 236) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg- (Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 237) 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;
 10 (SEQ ID NO: 238) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 239) 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 (SEQ ID NO: 240) 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;
 (SEQ ID NO: 241) 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;
 (SEQ ID NO: 242) 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;
 20 (SEQ ID NO: 243) 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;
 (SEQ ID NO: 244) 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;
 25 (SEQ ID NO: 245) 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;
 (SEQ ID NO: 246) 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;
 (SEQ ID NO: 247) 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;
 30 (SEQ ID NO: 248) 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;
 (SEQ ID NO: 249) 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;
 35 (SEQ ID NO: 250) 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;
 (SEQ ID NO: 251) 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;

(SEQ ID NO: 252) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 253) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 254) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 255) 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;

(SEQ ID NO: 256) 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;

(SEQ ID NO: 257) 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;

(SEQ ID NO: 258) 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;

(SEQ ID NO: 259) 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;

(SEQ ID NO: 260) 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;

(SEQ ID NO: 261) 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;

(SEQ ID NO: 262) 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;

(SEQ ID NO: 263) 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;

(SEQ ID NO: 264) 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;

(SEQ ID NO: 265) 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;

(SEQ ID NO: 266) 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;

(SEQ ID NO: 267) 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;

(SEQ ID NO: 268) 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;

(SEQ ID NO: 269) 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;

(SEQ ID NO: 270) 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;

(SEQ ID NO: 271) 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;

5 (SEQ ID NO: 272) 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;

(SEQ ID NO: 273) 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;

10 (SEQ ID NO: 274) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 275) 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;

(SEQ ID NO: 276) 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;

15 (SEQ ID NO: 277) 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;

(SEQ ID NO: 278) 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;

(SEQ ID NO: 279) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

20 (SEQ ID NO: 280) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 281) 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;

25 (SEQ ID NO: 282) 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;

(SEQ ID NO: 283) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 284) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

30 (SEQ ID NO: 285) 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;

(SEQ ID NO: 286) 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;

35 (SEQ ID NO: 287) 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;

(SEQ ID NO: 288) 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;

- (SEQ ID NO: 289) 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;
- (SEQ ID NO: 290) 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;
- (SEQ ID NO: 291) 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;
- (SEQ ID NO: 292) 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;
- (SEQ ID NO: 293) 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;
- (SEQ ID NO: 294) 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;
- (SEQ ID NO: 295) 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;
- (SEQ ID NO: 296) 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;
- (SEQ ID NO: 297) 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;
- (SEQ ID NO: 298) 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;
- (SEQ ID NO: 299) 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;
- (SEQ ID NO: 300) 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;
- (SEQ ID NO: 301) 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;
- (SEQ ID NO: 302) 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;
- (SEQ ID NO: 303) 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;
- (SEQ ID NO: 304) 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;
- (SEQ ID NO: 305) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 306) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 307) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-

- (Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 308) 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;
 5 (SEQ ID NO: 309) 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;
 (SEQ ID NO: 310) 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;
 (SEQ ID NO: 311) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-
 10 (Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 312) 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;
 (SEQ ID NO: 313) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-
 Gln-(Arg)₄-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 314) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂ -
 (Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 315) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 316) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 317) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
 (Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 318) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
 NH₂;
 (SEQ ID NO: 319) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-
 25 (Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 320) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-
 Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 321) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-
 Gln-(Arg)₃-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 322) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-
 Gln-(Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 323) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-
 (Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 324) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃ -Gln-
 35 (Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 325) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 NH₂;
 (SEQ ID NO: 326) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅ -Gln-

- (Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 327) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-
 (Arg)₃-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 328) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃ -NH₂;
 (SEQ ID NO: 329) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 NH₂;
 (SEQ ID NO: 330) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-
 (Arg)₃-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 331) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂ -(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 NH₂;
 (SEQ ID NO: 332) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂ -Gly-(Arg)₅ -Gln-
 (Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 333) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-
 15 (Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 334) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 335) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-
 (Arg)₄ -NH₂;
 (SEQ ID NO: 336) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
 20 NH₂;
 (SEQ ID NO: 337) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-
 (Arg)₄-NH₂;
 (SEQ ID NO: 338) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-
 (Arg)₄-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 339) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;
 (SEQ ID NO: 340) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
 NH₂;
 (SEQ ID NO: 341) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
 (Arg)₄-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 342) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂ -(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
 NH₂;
 (SEQ ID NO: 343) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂ -Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄
 -NH₂;
 (SEQ ID NO: 344) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-
 35 (Arg)₄ -NH₂;
 (SEQ ID NO: 345) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-
 (Arg)₃-NH₂;
 (SEQ ID NO: 346) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;

- (SEQ ID NO: 347) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 348) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 349) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 350) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 351) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 352) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 353) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 354) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 355) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 356) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 357) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 358) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 359) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 360) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 361) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 362) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 363) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 364) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 365) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 366) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 367) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 368) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 369) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 370) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 371) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 372) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 373) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 374) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 375) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-

- (Arg)₃ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 376) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 377) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 378) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 379) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 380) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 381) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 382) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 383) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 384) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 385) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 386) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 387) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 388) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 389) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 390) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 391) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 392) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 393) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 394) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂ -(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃ -NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 395) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 396) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;

- (SEQ ID NO: 397) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ - NH₂;
- (SEQ ID NO: 398) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 399) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 400) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₄ -NH₂;
- (SEQ ID NO: 401) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-
- 10 (Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 402) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 403) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 404) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 405) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 406) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 407) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 408) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 409) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 410) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 411) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-β-Ala-Tyr- Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 412) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 413) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-β-Ala-Tyr-Gly -(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 414) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 415) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 416) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 417) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β-Ala)₂ -Gly-(Arg)₅ -Gln-

(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 418) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

5 (SEQ ID NO: 419) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 420) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 421) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

10 (SEQ ID NO: 422) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Tyr-Gly- (Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 423) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 424) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

15 (SEQ ID NO: 425) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 426) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 427) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;

20 (SEQ ID NO: 428) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 429) 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;

25 (SEQ ID NO: 430) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 431) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂ -Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 432) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

30 (SEQ ID NO: 433) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 434) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

35 (SEQ ID NO: 435) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 436) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

- (SEQ ID NO: 437) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc) 2-Tyr-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 438) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂ -(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 439) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 440) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 441) 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;
- (SEQ ID NO: 442) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 443) 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;
- (SEQ ID NO: 444) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 445) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 446) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅ -Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 447) 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;
- (SEQ ID NO: 448) 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;
- (SEQ ID NO: 449) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 450) 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;
- (SEQ ID NO: 451) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 452) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 453) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 454) 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;
- (SEQ ID NO: 455) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-

- (Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 456) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 457) 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;
- (SEQ ID NO: 458) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 459) 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;
- 10 (SEQ ID NO: 460) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 461) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 462) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 463) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 464) 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;
- 20 (SEQ ID NO: 465) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 466) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 467) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 468) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 469) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 470) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 471) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 472) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 473) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 474) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 475) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

- (SEQ ID NO: 476) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 477) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 478) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 479) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 480) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 481) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 482) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 483) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 484) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 485) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 486) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 487) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 488) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 489) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 490) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 491) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- (SEQ ID NO: 492) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 493) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 494) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 495) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 496) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 497) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- (SEQ ID NO: 498) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-

(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 499) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

5 (SEQ ID NO: 500) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 501) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 502) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

10 (SEQ ID NO: 503) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 504) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 505) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

15 (SEQ ID NO: 506) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 507) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 508) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

20 (SEQ ID NO: 509) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 510) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 511) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

25 (SEQ ID NO: 512) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 513) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 514) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

30 (SEQ ID NO: 515) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 516) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

35 (SEQ ID NO: 517) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 518) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 519) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 520) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 521) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 522) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 523) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 524) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 525) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 526) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 527) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

(SEQ ID NO: 528) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 529) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

(SEQ ID NO: 530) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂; y

(SEQ ID NO: 531) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂,
o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

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

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 de estos. En la Fórmula (VI):

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

A³ es Aib, Ala, β -Ala o Gly,

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

(SEQ ID NO: 532) Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEQ ID NO: 533) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEQ ID NO: 534) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEQ ID NO: 535) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

(SEQ ID NO: 536) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

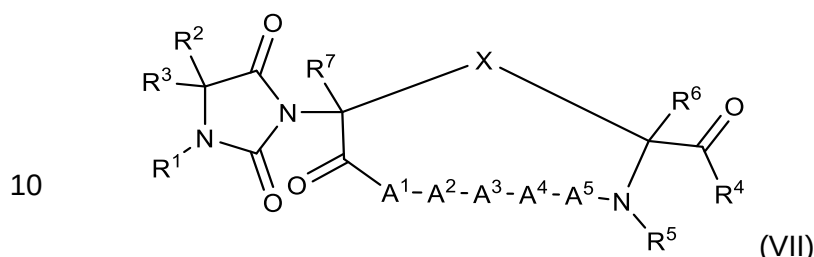
(SEQ ID NO: 537) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal- β -Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂; y

(SEQ ID NO: 538) Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂,

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

5

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

15 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;

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

20 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;

25 A¹ es un L- o D-aminoácido o está eliminado;

A² es H es, 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 u Orn;

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

30 r es, independientemente para cada aparición de este, 1, 2, 3, 4 o 5; y

t es, independientemente para cada aparición de este, 1 o 2;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

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

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

35 Los compuestos de ejemplo de acuerdo con la Fórmula (VII) incluyen:

(SEQ ID NO: 539) c[Hidantoína(C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEQ ID NO: 540) c[Hidantoína(C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

(SEQ ID NO: 541) c[Hidantoína(C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 542) c[Hidantoína(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 543) c[Hidantoína(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 544) c[Hidantoína(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 545) c[Hidantoína(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 546) c[Hidantoína(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 547) c[Hidantoína(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 548) c[Hidantoína(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 549) c[Hidantoína(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 (SEQ ID NO: 550) c[Hidantoína(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 551) c[Hidantoína(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂,
 o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15 En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (VII) se describe en la Publicación de Solicitud Internacional Número WO2008/147556, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

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

$$(R^2R^3)-A^0-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1 \quad (VIII)$$

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

A⁰ es un aminoácido aromático

A¹ es Acc, HN-(CH₂)_m-C(O), un aminoácido L o D;

A² es Asp, Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Glu, Pen o D-Pen;

A³ es Aib, Ala, β-Ala, Gaba, Gly o un D-aminoácido;

25 A⁴ es H es, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe, Taz, 2-Thi o 3-Thi;

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

A⁶ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

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

30 A⁸ es Acc, Aha, Ahx, Ala, D-Ala, β-Ala, Apn, Gaba, Gly, HN-(CH₂)_s-C(O), o eliminado;

A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Dab, Dap, Lys, Orn, Pen o D-Pen;

A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_r-C(O), L- o D-aminoácido, o eliminado;

R¹ es OH o NH₂;

35 cada uno de R² y R³ es, independientemente para cada aparición 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 aril(C₁-C₃₀)acilo sustituido;

cada uno de R^4 y R^5 es, independientemente para cada aparición, H, alquilo (C_1-C_{40}), heteroalquilo (C_1-C_{40}), acilo (C_1-C_{40}), alquenilo (C_2-C_{40}), alquinilo (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, alquenilo (C_2-C_{40}) sustituido, alquinilo (C_2-C_{40}) sustituido, arilalilo (C_1-C_{40}) sustituido, arilacilo (C_1-C_{40}) sustituido, alquilsulfonilo (C_1-C_{40}) o $-C(NH)-NH_2$;

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

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

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

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

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es cada uno, independientemente para cada aparición, H, F, Cl, Br, I, alquilo (C_1-C_{10}), alquilo (C_1-C_{10}) sustituido, alquenilo (C_2-C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}) sustituido, alquinilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH_2 , NO_2 o CN.

En modalidades de ejemplo de la Fórmula (VIII)

(I) cuando R^4 es acilo (C_1-C_{40}), aril acilo (C_1-C_{40}), acilo (C_1-C_{40}) sustituido, aril acilo (C_1-C_{40}) sustituido, alquilsulfonilo (C_1-C_{40}) o $-C(NH)-NH_2$, entonces R^5 es H o alquilo (C_1-C_{40}), heteroalquilo (C_1-C_{40}), alquenilo (C_2-C_{40}), alquinilo (C_2-C_{40}), aril alquilo (C_1-C_{40}), alquilo (C_1-C_{40}) sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{40}) sustituido, alquenilo (C_2-C_{40}) sustituido, alquinilo (C_2-C_{40}) sustituido o aril alquilo (C_1-C_{40}) sustituido;

(II) cuando R^2 es acilo (C_1-C_{30}), aril acilo (C_1-C_{30}), acilo (C_1-C_{30}) sustituido o aril acilo (C_1-C_{30}) sustituido, entonces R^3 es H, alquilo (C_1-C_{30}), heteroalquilo (C_1-C_{30}), alquenilo (C_2-C_{30}), alquinilo (C_2-C_{30}), aril alquilo (C_1-C_{30}), alquilo (C_1-C_{30}) sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{30}) sustituido, alquenilo (C_2-C_{30}) sustituido, alquinilo (C_2-C_{30}) sustituido o aril alquilo (C_1-C_{30}) sustituido;

(III) cuando A^2 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen, entonces A^9 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen;

(IV) cuando A^2 es Asp o Glu, entonces A^9 es Dab, Dap, Orn o Lys;

(V) cuando A^8 es Ala o Gly, entonces A^1 no es Nle; o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En modalidades de ejemplo de los compuestos de fórmula (VIII):

A^0 es 1-Nal, 2-Nal, H es, Pff, Phe, Trp o Tyr; A^1 es Arg; A^2 es Cys; A^3 es D-Ala; A^4 es H; A^5 es D-Phe; A^6 es Arg; A^7 es Trp; A^8 se elimina; A^9 es Cys; y A^{10} se elimina; o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Los compuestos particulares del grupo inmediatamente anterior de compuestos de Fórmula (VIII) incluyen:

(SEQ ID NO: 552) Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH_2 ;

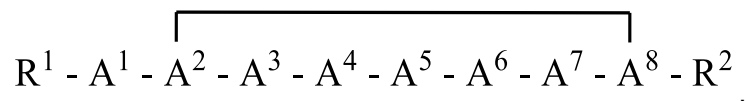
(SEQ ID NO: 553) Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH_2 ;

(SEQ ID NO: 554) Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 555) Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 556) Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 557) Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 558) H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 559) Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un agonista descrito en WO2014/144260 A1, que se incorpora a la presente mediante referencia.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es H, o un acilo (C₁-C₆);

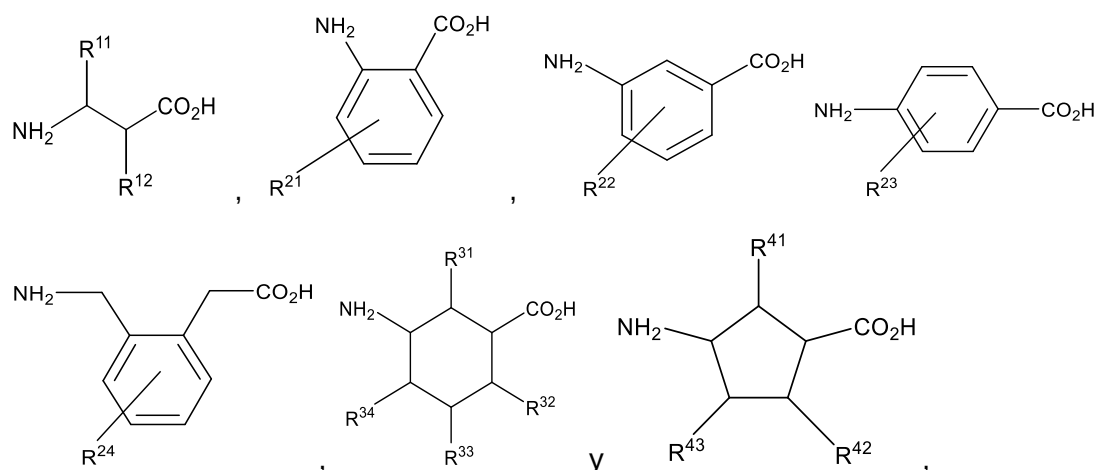
R² es, -NR³R⁴ u -OR⁵ en donde R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente es H o un alquilo (C₁-C₆);

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

A¹ es un resto seleccionado de un -alquilo(C₁-C₁₂) opcionalmente sustituido, un -arilo (C₆-C₁₈) opcionalmente sustituido, un -heteroarilo(C₅-C₁₈) opcionalmente sustituido, un aralquilo en donde la porción arilo es un arilo (C₆-C₁₈) opcionalmente sustituido, y la porción alquilo es un alquilo (C₁-C₁₂) opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo, en donde la porción heteroarilo es un heteroarilo (C₅-C₁₈) opcionalmente sustituido, y la porción alquilo es un alquilo (C₁-C₁₂) opcionalmente sustituido;

A² y A⁸ es cada uno independientemente un residuo de aminoácidos seleccionado de Cys, hCys, Pen, Asp, Glu, Lys, Orn, Dbu o Dpr, en donde A² y A⁸ se seleccionan por pares 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 aminoácidos representados por las siguientes fórmulas estructurales



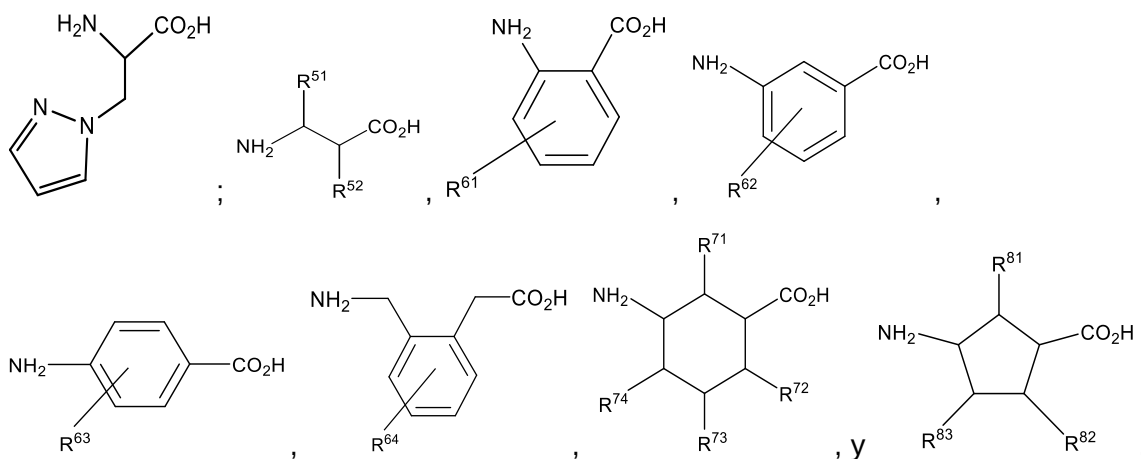
en donde:

R¹¹ y R¹², cada uno independientemente, es H, -CH₃, fenilo o bencilo;

R²¹, R²², R²³ y R²⁴, cada uno independientemente es H, -CH₃, -CF₃, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, -OCH₃ u -OH;

R³¹, R³², R³³, R³⁴, R⁴¹, R⁴² y R⁴³, cada uno independientemente es H, -CH₃, -CF₃, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, -OCH₃ o -OH;

A⁴ está ausente o es un residuo de aminoácido que se selecciona de Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, un His, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp o residuo X opcionalmente sustituido, donde la X es un aminoácido que se selecciona de aminoácidos representados por las siguientes fórmulas:



en donde:

R⁵¹ y R⁵², cada uno independientemente, es H, -CH₃, fenilo o bencilo;

R⁶¹, R⁶², R⁶³ y R⁶⁴, cada uno independientemente es H, -CH₃, -CF₃, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, -OCH₃ u -OH;

R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁸¹, R⁸² y R⁸³, cada uno independientemente es H, -CH₃, -CF₃, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, I, -OCH₃ o -OH;

A⁵ es una Phe opcionalmente sustituida, un 1-Nal opcionalmente sustituido o un 2-Nal opcionalmente sustituido;

A⁶ es Arg; y

A⁷ es Trp,

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

5 Los ejemplos de compuestos de Fórmula (IX) incluyen:
 (SEQ ID NO: 560) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 561) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 562) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 563) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 564) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Ser-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 565) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Thr-D-Phe(p-CN)-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 566) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 567) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 568) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 569) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 570) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 571) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 572) Ac-Arg-c(Cys-D-Ser-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En aun otra modalidad, los polipéptidos de la presente invención incluyen cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:
 (SEQ ID NO: 573) Ac-Arg-c(hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 574) Ac-Arg-c(hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 575) Ac-Arg-c(hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 (SEQ ID NO: 576) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 577) Ac-Arg-c(Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 578) Ac-Arg-c(hCys-D-Ala-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 579) Ac-Arg-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 580) Ac-Nle-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 581) Arg-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 582) CH₃-(CH₂)₄-CO-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 583) Bencil-CO-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35 En una modalidad adicional, los polipéptidos de la presente invención incluyen el polipéptido representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:
 (SEQ ID NO: 584) Ac-Arg-c(Asp-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dbu)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 585) Ac-Arg-c(Glu-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;

(SEQ ID NO: 586) Ac-Arg-c(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 587) Ac-Arg-c(Dpr-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 588) Ac-Arg-c(Dpr-D-Ala-D-Phe(4-F)-Arg-Trp-Glu)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 589) Ac-Arg-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 590) Ac-Arg-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-OH;
 (SEQ ID NO: 591) Ac-Nle-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 592) Arg-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 593) CH₃-(CH₂)₄-CO-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH₂; o
 10 (SEQ ID NO: 594) Bencil-CO-c(Dpr-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH₂,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

(SEQ ID NO: 595) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(3-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 596) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 568) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Trp-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 567) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 566) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 597) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Arg-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 598) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Tyr-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 599) Ac-Arg- c(Cys-D-Ala-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 561) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 563) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Pro-D-Phe(p-F)-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 600) Ac-Arg- c(Cys-D-Ala-Atc-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 601) Ac-Arg- c(Cys-D-Ala-QAla-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 602) Ac-Arg- c(Cys-D-Ala-sChp-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; o
 (SEQ ID NO: 603) Ac-Arg- c(Cys-D-Ala-X-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

35 (SEQ ID NO: 574) Ac-Arg-c(hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 573) Ac-Arg-c(hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 604) Ac-Arg-c(hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 585) Ac-Arg-c(Glu-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;

(SEQ ID NO: 586) Ac-Arg-c(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 605) Ac-Arg-c(hCys-Aib-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 606) Ac-Arg-c(hCys-Sar-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 607) Ac-Arg-c(hCys-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 608) Ac-Arg-c(hCys-D-Val-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 609) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 610) Ac-Arg-c(hCys-D-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 611) Ac-Arg-c(hCys-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 612) Ac-Arg-c(D-Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 576) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 613) Ac-Arg-c(Pen-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-hCys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 614) Ac-Arg-c(D-hCys-D-Ala-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 579) Ac-Arg-c(hCys-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; o
 15 (SEQ ID NO: 615) Ac-Arg-c(hCys-D-Pro-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, los polipéptidos de la presente invención incluyen polipéptidos representados por la Fórmula (IV), 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
 20 residuo de aminoácido seleccionado de Atc, Ala, QAla, Aib, Sar, Ser, Thr, Pro, Hyp, Asn, Gln, un His, Trp, Tyr, Lys, Arg, sChp o residuo X sustituido. Los ejemplos de dichos polipéptidos son polipéptidos representados por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

(SEQ ID NO: 616) Ac-Arg-c(Cys-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 570) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; o
 25 (SEQ ID NO: 617) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

30 (SEQ ID NO: 618) Ac-TzAla-c(Cys-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; o
 (SEQ ID NO: 619) Ac-Glu-c(Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

35 (SEQ ID NO: 596) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 567) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; o
 (SEQ ID NO: 566) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

(SEQ ID NO: 620) Ac-Arg-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 621) Ac-Arg-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 622) Ac-Arg-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; o

(SEQ ID NO: 569) Ac-Arg-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

(SEQ ID NO: 623) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 624) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; o

(SEQ ID NO: 625) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

(SEQ ID NO: 626) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His(1-Me)-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;

(SEQ ID NO: 627) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; o

(SEQ ID NO: 628) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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



(X)

15

R₁ es -NH-C(O)- o -C(O)-NH-;

sustituido con $-\text{OH}$:

R₃ es $-(CH_2)_2-$ si R₂ es $-CH_2-$, y de lo contrario R₃ se selecciona de



35

alcoxicarbonilo. En una modalidad de ejemplo, R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} no es hidrógeno.

R^5 es $-\text{OH}$ o $-\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$;

R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H o cadena de alquilo lineal, ramificada o cíclica de C_1 a C_4 ;

R^7 es $-\text{H}$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;

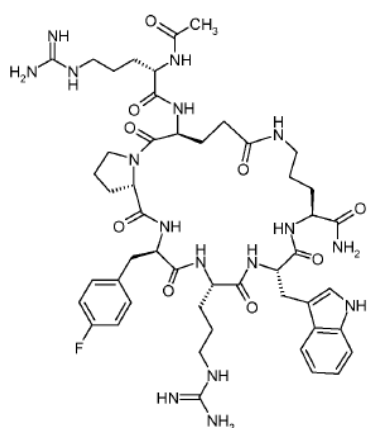
w es en cada caso independientemente de 0 a 5;

x es 1 a 5;

y es 1 a 5;

z es en cada caso independientemente de 1 a 5.

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



(XI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad de ejemplo, el agonista de MC4R es $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ (SEQ ID NO: 140) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad de ejemplo, el agonista de MC4R es Hidantoína($\text{C}(\text{O})-(\text{Arg-Gly})$)- $\text{c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ (SEQ ID NO: 148) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un agonista descrito en WO2014/144260 A1, que se incorpora a la presente mediante referencia.

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

$\text{A}_1\text{-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A}_2$ (XII)

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys, Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu capaces de establecer un puente de lactama;

Xxx es Asn, Gln, Ser, Thr;

Yyy es Lys, Arg, D-Lys, D-Arg;

A_1 es H, Ac;

A_2 es OH, NH_2 ;

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

- (SEQ ID NO: 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 5 (SEQ ID NO: 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 10 (SEQ ID NO: 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 15 (SEQ ID NO: 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 20 (SEQ ID NO: 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 25 (SEQ ID NO: 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 30 (SEQ ID NO: 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂, o
 (SEQ ID NO: 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂.

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

35 H-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH₂ (XII-a)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys, Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o
 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu capaces de establecer un puente de lactama;

Xxx es Asn, Gln, Ser, Thr; y

Yyy es Lys, Arg, D-Lys, D-Arg.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (XII-a) se selecciona de:

- 5 (SEQ ID NO: 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; y
 20 (SEQ ID NO: 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂.

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

Ac-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH₂(XII-b)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys, Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o

25 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu capaces de establecer un puente de lactama;

Xxx es Asn, Gln, Ser, Thr; y

Yyy es Lys, Arg, D-Lys, D-Arg.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (XII-b) se selecciona de:

- 30 (SEQ ID NO: 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂.

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

$$A_1\text{-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A}_2 \quad (\text{XII-c})$$

 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A₁ es H o Ac;

A₂ es OH o NH₂;

15 Yyy es L-Arg o D-Arg;

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys y Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o
 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr y Dbu capaces de establecer un puente de lactama; y
 Xxx es Asn, Gln, Ser o Thr.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (XII-c) se selecciona de:

20 (SEQ ID NO: 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 35 (SEQ ID NO: 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 5 (SEQ ID NO: 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 10 (SEQ ID NO: 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; y
 15 (SEQ ID NO: 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH.

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

A₁-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A₂ (XII-d)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A₁ es H o Ac;

20 A₂ es OH o NH₂;

Yyy es L-Lys o D-Lys;

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys y Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o

Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr y Dbu capaces de establecer un puente de lactama; y

Xxx es Asn, Gln, Ser o Thr.

25 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (XII-d) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 30 (SEQ ID NO: 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 5 (SEQ ID NO: 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 15 (SEQ ID NO: 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂, y
 20 (SEQ ID NO: 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂.

En algunas modalidades, el agonista de MC4R es un agonista descrito en WO2014/144260 o WO2017/059075, cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante referencia. La administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéutica de un compuesto de la descripción útil para poner en práctica los métodos descritos en la presente, puede ser continua, por hora, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, o una vez cada dos meses, o más o algún otro régimen de dosificación intermitente.

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

Tal como se usa en la presente, la administración periférica puede incluir todas las formas de administración de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente descripción que excluye la administración intracraneal. Los ejemplos de administración periférica incluyen, de modo no taxativo, vías de administración oral, parenteral

(por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, liberación prolongada, implante de liberación lenta, depósito y similares), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, incluidas las aplicaciones de parches transdérmicos y similares.

La nomenclatura utilizada para definir los péptidos es la utilizada típicamente en la técnica, donde el grupo amino en el extremo N aparece a la izquierda y el grupo carboxilo en el extremo C 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 descripción útiles para poner en práctica los métodos descritos en la presente pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, existen en una cantidad de formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros y mezclas de estos se incluyen en el alcance de la presente descripción. Los compuestos racémicos pueden separarse utilizando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral o resolverse para proporcionar enantiómeros individuales utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y usarse para preparar compuestos quirales de la descripción.

Los compuestos descritos en la presente pueden existir en una o más formas tautoméricas. Todos los tautómeros y mezclas de estos se incluyen en el alcance de la presente descripción. Por ejemplo, una reivindicación de 2-hidroxipiridinilo también cubriría su forma tautomérica, α -piridonilo.

La presente descripción se caracteriza además por proporcionar un agonista de MC4R en combinación con un agente adicional. Los agentes de ejemplo incluyen un segundo agonista de MC4R (por ejemplo, un agente descrito en la presente o en otra parte), o un agente dirigido a tratar un síntoma de obesidad o una comorbilidad. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un fármaco antihipertensivo, un analgésico, un antiinflamatorio, un agente hipolipemiante, un fármaco cardiovascular o un diurético. El tratamiento combinado se puede administrar como una sola formulación o como formulaciones separadas. En una modalidad, el agonista de MC4R y el agente adicional se administran como una única composición farmacéutica. En una modalidad, el agonista de MC4R y el agente adicional se administran como composiciones farmacéuticas separadas. En el caso de formulaciones separadas, el agonista de MC4R y el agente adicional se pueden administrar de forma concomitante o secuencial. En una modalidad, el agonista de MC4R y el agente adicional se administran de forma concomitante. En una modalidad, el agonista de MC4R y el agente adicional se administran de forma secuencial. Por ejemplo, el agonista de MC4R se puede administrar antes del agente adicional o después del agente adicional.

En algunas modalidades, la administración del agonista de MC4R y el agente adicional tiene un efecto sinérgico o aditivo. Por ejemplo, la administración del agonista de MC4R y el

agente adicional puede tener un efecto aditivo, en el que el efecto terapéutico del agonista de MC4R y el agente adicional es la suma total de los efectos de cada uno de los componentes individualmente. Por el contrario, la administración del agonista de MC4R y el agente adicional puede tener un efecto sinérgico, en el que el efecto terapéutico del agonista de MC4R y el agente adicional es mayor que la suma de los componentes individuales. El efecto sinérgico de la combinación del agonista de MC4R y el agente adicional puede ser de 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más que la suma total de los efectos del agonista de MC4R y el agente adicional administrados individualmente. En una modalidad, el efecto sinérgico de la combinación del agonista de MC4R y el agente adicional es mayor que entre 5% y 75% de la suma total de los efectos del agonista de MC4R y el agente adicional administrado individualmente.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. Además, todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante referencia en su totalidad.

Composiciones farmacéuticas/Administración

De acuerdo con cualquier método o composición descritos en la presente, en modalidades, se proporciona en la presente una dosificación unitaria de un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, setmelanotida. En modalidades, la dosificación unitaria contiene 0,1-10 mg, por ejemplo, 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 modalidades, la dosificación 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 modalidades, la dosificación unitaria es adecuada para inyección, por ejemplo, inyección subcutánea. En modalidades, la dosis unitaria se dispone en un dispositivo de suministro adecuado para inyección, por ejemplo, inyección subcutánea. En modalidades, la dosificación unitaria se dispone en una jeringa adecuada para inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, o un inyector de tipo pluma. Los inyectores tipo pluma ilustrativos se describen, por ejemplo, en los documentos US 8512297B2, US5688251A, US5820602A, US2014/0163526A1 y US5226895A, que se incorporan a la presente mediante referencia.

En modalidades, también se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, setmelanotida. En modalidades, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, setmelanotida. Una cantidad

10

15

20



35

En modalidades, el agonista de MC4R forma un complejo iónico con los otros componentes de la formulación y, por ejemplo, proporciona un perfil farmacocinético deseable

para el agonista (por ejemplo, prolongar la duración de la acción del fármaco y/o minimizar los efectos adversos). En modalidades, la formulación es una formulación de liberación sostenida. En modalidades, la formulación proporciona fluctuaciones reducidas en la concentración del agonista después de la administración.

En otras modalidades, el agonista de MC4R se puede preparar como se describe en WO 2019/099735, que se incorpora a la presente mediante referencia. En modalidades, el agonista de MC4R se prepara en una formulación que comprende un diacil lípido neutro y/o un tocoferol; un fosfolípido; un alcohol; y opcionalmente, un solvente polar, *por ejemplo*, un amortiguador, que comprende opcionalmente un antioxidante. En una modalidad, el lípido de diacilo neutro comprende dioleato de glicerol (GDO). En una modalidad, la cantidad del diacil lípido neutro (por ejemplo, GDO) es de entre 20-80%, 30-70%, 33-60% o 38-43% en peso, por ejemplo, de la formulación total. En una modalidad, el fosfolípido comprende fosfatidilcolina (por ejemplo, fosfatidilcolina de soja). En una modalidad, la cantidad del fosfolípido (por ejemplo, fosfatidilcolina (por ejemplo, fosfatidilcolina de soja)) es de entre 20-80%, 30-70%, 33-60% o 38-43% en peso, por ejemplo, de la formulación total. En una modalidad, el alcohol comprende etanol. En una modalidad, la cantidad en peso % de etanol es mayor que 1% en peso, por *ejemplo*, entre 1-20% en peso, por ejemplo, de la formulación total. En una modalidad, el solvente polar, *por ejemplo*, amortiguador, comprende amortiguador de citrato, opcionalmente en donde el pH del amortiguador es 6,4. En una modalidad, el solvente polar, *por ejemplo*, amortiguador, comprende monohidrato de ácido de citrato. En una modalidad, el solvente polar, *por ejemplo*, amortiguador, comprende un componente adicional, *por ejemplo*, un antioxidante, o un agente estabilizador químico o físico. En una modalidad, el antioxidante es EDTA.

Un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, setmelanotida, se puede administrar a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, mediante diversos métodos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden formular especialmente para la administración en forma sólida o líquida, que incluyen aquellas adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, *por ejemplo*, aquellas dirigidas a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o un parche o aerosol de liberación controlada aplicado a la piel, los pulmones o la cavidad oral; intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; sublingualmente; ocularmente; transdérmicamente; o nasalmente, pulmonar y/o a otras superficies mucosas. En modalidades, la vía de administración es una de: inyección o infusión intravenosa, inyección

subcutánea o inyección intramuscular. En modalidades, la vía de administración es inyección subcutánea.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, que comprenden un agonista de MC4R descrito en la presente, se pueden administrar con dispositivos médicos. Por ejemplo, las composiciones que comprenden el agonista se pueden administrar con un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, tal como los dispositivos descritos en la patente estadounidense n.º 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: las patentes estadounidenses n.º 4.487.603, que describe una bomba de microinfusión implantable para dispensar medicamentos a una velocidad controlada; las patentes estadounidenses n.º 4.486.194, que describe un dispositivo terapéutico para administrar medicamentos a través de la piel; las patentes estadounidenses n.º 4.447.233, que describe una bomba de infusión de medicamentos para administrar medicamentos a una velocidad de infusión precisa; las patentes estadounidenses n.º 4.447.224, que describe un aparato de infusión implantable de flujo variable para la administración continua de fármacos; las patentes estadounidenses n.º 4.439.196, que describe un sistema de administración de fármacos osmóticos que tiene compartimentos de múltiples cámaras; y las patentes estadounidenses n.º 4.475.196, que describe un sistema osmótico de administración de fármacos. También se pueden usar otros implantes, sistemas de administración y módulos similares.

En modalidades, se puede indicar la administración continua, por ejemplo, mediante una bomba subcutánea. En modalidades, el agonista se administra a través de una jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (por ejemplo, bomba de infusión implantable) o un sistema de administración osmótica.

En modalidades, el agonista se administra en una dosis unitaria, por ejemplo, que comprende 0,1-10 mg, por ejemplo, 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, por ejemplo, por vía subcutánea.

En modalidades, el agonista de MC4R se administra en un bolo a una dosis de entre 0,1-10 mg, por ejemplo, 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, por ejemplo, por vía subcutánea.

En modalidades, el agonista de MC4R se administra de forma continua, por ejemplo, a través de una bomba, por ejemplo, una bomba subcutánea.

En modalidades, el agonista de MC4R, por ejemplo, una dosis unitaria del agonista de MC4R, se dispone dentro de un dispositivo de suministro, por ejemplo, una jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección

hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (por ejemplo, bomba de infusión implantable) o un sistema de suministro osmótico.

En modalidades, se administra una dosificación diaria del agonista de MC4R, por ejemplo, por vía subcutánea, a un sujeto. En modalidades, la dosis diaria del agonista de MC4R es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, por ejemplo, 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, por ejemplo, administrada por vía subcutánea.

En modalidades, el agonista de MC4R, por ejemplo, setmelanotida, se administra, por ejemplo, a través de una o varias administraciones, durante un período de al menos 3 semanas, por ejemplo, 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 más. En modalidades, donde se proporcionan múltiples administraciones del agonista de MC4R, el intervalo de tiempo entre cualesquiera dos de las administraciones es al menos 6 horas, por ejemplo, 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 modalidades, el intervalo entre dos cualesquiera de las administraciones es de 1 día.

Kits

Un agonista de MC4R descrito en la presente, por ejemplo, setmelanotida, se puede proporcionar en un kit. El kit puede incluir un agonista de MC4R descrito en la presente y, opcionalmente, un recipiente, un portador y/o material informativo farmacéuticamente aceptable. El material informativo puede ser descriptivo, instructivo, de marketing u otro material que se relacione con los métodos descritos en la presente y/o el uso del agonista de MC4R para los métodos descritos en la presente.

El material informativo de los kits no se limita en su forma. En una 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 del lote o del sitio de producción, etc. En una modalidad, el material informativo se refiere a métodos para administrar el agonista de MC4R, por *ejemplo*, mediante una vía de administración descrita en la presente y/o en una dosis y/o cronograma de dosificación descrito en la presente.

En una modalidad, el material informativo puede incluir instrucciones para administrar un agonista de MC4R descrito en la presente de una manera adecuada para realizar los métodos descritos en la presente, *por ejemplo*, en una dosis, forma de dosificación o modo de administración adecuado (*por ejemplo*, una dosis, forma de dosificación o modo de

administración descrito en la presente). En otra modalidad, el material informativo puede incluir instrucciones para administrar un agonista de MC4R a un sujeto adecuado, *por ejemplo, un ser humano, por ejemplo, un ser humano obeso, por ejemplo, un ser humano gravemente obeso, por ejemplo, que tiene una enfermedad o trastorno asociado con un gen en la Tabla 2.*

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

Además de un agonista de MC4R, la composición del kit puede incluir otros ingredientes, tales como un tensioactivo, un lioprotector o estabilizador, un antioxidante, un agente antibacteriano, un agente de carga, un agente quelante, un gas inerte, un agente de tonicidad y/o un agente de viscosidad, un solvente o amortiguador, un estabilizador, un conservante, un portador farmacéuticamente aceptable y/o un segundo agente para tratar una afección o trastorno descrito en la presente. De manera alternativa, los otros ingredientes pueden incluirse en el kit, pero en composiciones o recipientes diferentes a un agonista de MC4R descrito en la presente.

En algunas modalidades, un componente del kit se almacena en un vial sellado, *por ejemplo, con un cierre de goma o silicona (por ejemplo, un cierre de polibutadieno o poliisopreno).* En algunas modalidades, un componente del kit se almacena en condiciones inertes (*por ejemplo, en nitrógeno u otro gas inerte tal como argón*). En algunas modalidades, un componente del kit se almacena en condiciones anhidras (*por ejemplo, con un desecante*). En algunas modalidades, un componente del kit se almacena en un recipiente de bloqueo de luz tal como un vial ámbar.

Un agonista de MC4R descrito en la presente se puede proporcionar en cualquier forma, *por ejemplo, forma líquida, congelada, seca o liofilizada.* Se prefiere que una composición que incluye el agonista de MC4R descrito en la presente sea sustancialmente pura y/o estéril. Cuando un agonista de MC4R descrito en la presente tal como setmelanotida se proporciona en una solución líquida, la solución líquida preferentemente es una solución acuosa, prefiriéndose una solución acuosa estéril. En una modalidad, el agonista de MC4R se suministra con diluyentes o instrucciones para la dilución. El diluyente puede incluir, *por ejemplo, una solución salina o salina, por ejemplo, una solución de cloruro de sodio que tiene*

un pH entre 6 y 9, solución de inyección de Ringer lactato, D5W o PLASMA-LYTE A Injection pH 7,4® (Baxter, Deerfield, IL).

El kit puede incluir uno o más recipientes para la composición que contiene un agonista de MC4R descrito en la presente. En algunas modalidades, el kit contiene recipientes, divisores o compartimentos separados para la composición y el material informativo. Por ejemplo, la composición puede estar contenida en una botella, vial, bolsa de mezcla IV, equipo de infusión IV, equipo o jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), y el material informativo puede estar contenido en una funda o paquete de plástico. En algunas modalidades, los elementos separados del kit están contenidos dentro de un único recipiente no dividido. Por ejemplo, la composición está contenida en una botella, vial o jeringa que tiene unido a la misma el material informativo en forma de una etiqueta. En modalidades, la composición está contenida en un dispositivo inyector, por ejemplo, un inyector de tipo pluma. Los recipientes de los kits pueden ser herméticos o impermeables (*por ejemplo*, impermeables a los cambios de humedad o evaporación).

MODALIDADES ENUMERADAS ILUSTRATIVAS

1. Un método para tratar una obesidad no genética en un sujeto que comprende administrarle al sujeto un agonista del receptor de melanocortina-4 (MC4R), en donde el sujeto:

- (i) tiene o se identifica que tiene una obesidad no genética;
- (ii) tiene o se identifica como que tiene daño al tejido cerebral; y/o
- (iii) tiene o se identifica que tiene una enfermedad cerebral proliferativa, tratando así la obesidad no genética en el sujeto.

2. El método de la modalidad 1, que comprende (i).

3. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende (ii).

4. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende (iii).

5. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la obesidad no genética comprende que la obesidad es causada por una anomalía del desarrollo neurológico o una malformación cerebral.

6. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el daño al tejido cerebral está presente en el hipotálamo.

7. El método de la modalidad 6, en donde el daño al tejido cerebral está presente en el núcleo hipotalámico paraventricular, núcleo hipotalámico ventromedial o núcleo hipotalámico arqueado.

5

8. El método de la modalidad 7, en donde el daño o trauma en el cerebro ocurre en el núcleo ventromedial.

10

9. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la obesidad no genética comprende obesidad hipotalámica.

10. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la enfermedad cerebral proliferativa comprende un tumor benigno, una lesión benigna o un tumor maligno (por ejemplo, cáncer).

15

11. El método de la modalidad 10, en donde la enfermedad cerebral proliferativa está presente en el hipotálamo.

20

12. El método de cualquiera de las modalidades 10 u 11, en donde la enfermedad cerebral proliferativa está presente en el núcleo hipotalámico paraventricular, núcleo hipotalámico ventromedial o núcleo hipotalámico arqueado.

13. El método de cualquiera de las modalidades 10-12, en donde la enfermedad cerebral proliferativa comprende craneofaringioma o astrocitoma.

25

14. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el sujeto se ha sometido a una cirugía (por ejemplo, extirpación de tumor o cirugía bariátrica) o ha recibido radiación.

30

15. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el sujeto es obeso, por ejemplo, gravemente obeso.

16. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el sujeto es hiperfágico.

35

17. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el sujeto tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 35 kg/m² (por ejemplo, ≥36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m² o mayor) antes de la administración del agonista de MC4R,

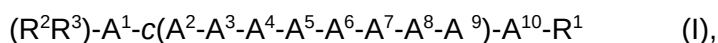
por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

5 18. El método de cualquiera de las modalidades anteriores en donde el sujeto tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 40 kg/m² (por ejemplo, ≥41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m² o mayor) antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

10 19. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el sujeto ha fallado en una o más terapias previas, por ejemplo, ejercicio, dieta o terapias conductuales, antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

15 20. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el sujeto tiene un peso corporal más bajo después de la administración del agonista de MC4R que antes de la administración del agonista de MC4R.

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



en donde:

A¹ es Acc, HN—(CH₂)_m—C(O), L- o D-aminoácido, o eliminado;

25 A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu;

A³ es Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-aminoácido o eliminado;

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

A⁶ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴ R⁵))-C(O);

30 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 eliminado;

A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys;

A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_r-C(O), L- o D-aminoácido, o eliminado;

R¹ es OH o NH₂;

35 cada uno de R² y R³ se selecciona, independientemente para cada aparición, 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 aril(C₁-C₃₀)acilo sustituido;

5 cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente para cada aparición, 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 aparición, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

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

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

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

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es cada uno, independientemente para cada aparición, H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₁₀), alquenilo (C₂-C₁₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₁₀), alquinilo (C₂-C₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN.

15 22. El método de la modalidad 21, en donde A¹ se selecciona de Lys, D-Lys, Arg y D-Arg.

23. El método de la modalidad 21, en donde A² y A⁹ se seleccionan cada uno independientemente de Cys, hCys y Pen.

20 24. El método de la modalidad 21, en donde A³ se selecciona de Ala o D-Ala.

25 25. El método de la modalidad 21, en donde A⁴ se selecciona de His y D-His.

26. El método de la modalidad 21, en donde A⁵ se selecciona de Phe, D-Phe, D-1-Nal y D-2-Nal.

27. El método de la modalidad 21, en donde A⁶ es Arg.

30 28. El método de la modalidad 21, en donde A⁷ es Trp.

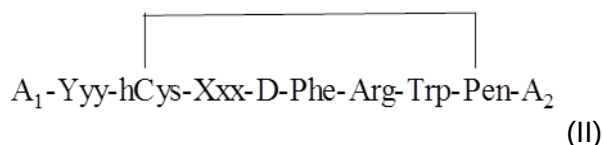
29. El método de la modalidad 21, en donde se elimina A⁸ y/o A¹⁰.

30. El método de la modalidad 21, en donde R¹ es NH₂.

35 31. El método de la modalidad 21, en donde uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno y el otro de R² y R³ es independientemente acilo (C₁-C₃₀) (por ejemplo, acetilo).

32. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140).

33. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R tiene la estructura de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



donde Xxx es Asn, Gln, Ser o Thr,

donde A₁ es H o Ac,

donde A₂ es OH o NH₂, y

donde Yyy es Lys, Arg, D-Lys o D-Arg.

34. El método de la modalidad 33, en donde el agonista de MC4R se selecciona de:

SEQ ID NO: 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;

(SEQ ID NO: 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 15 (SEQ ID NO: 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 30 (SEQ ID NO: 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R se formula como una composición farmacéutica.

36. El método de la modalidad 35, en donde la composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

37. El método de la modalidad 35, en donde la composición farmacéutica comprende un polietilenglicol (por ejemplo, un polietilenglicol modificado, por ejemplo, mPEG-DSPE, por ejemplo, mPEG-2,000-DSPE).

38. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende administrar el agonista de MC4R en una dosificación unitaria adecuada para inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, al sujeto.

39. El método de la modalidad 38, en donde la forma de dosificación unitaria se dispone dentro de un dispositivo de suministro, por ejemplo, una jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (por ejemplo, bomba de infusión implantable) o un sistema de suministro osmótico.

40. El método de la modalidad 39, en donde el agonista de MC4R se administra por vía subcutánea, por ejemplo, mediante inyección subcutánea.

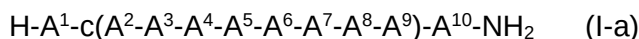
41. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el sujeto es un ser humano.

42. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el sujeto es un adulto (por ejemplo, mayor de 18 años).

43. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el sujeto es un sujeto pediátrico, por ejemplo, un niño (por ejemplo, menor de 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 años).
- 5 44. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde antes de la administración del agonista de MC4R, el sujeto ha recibido previamente tratamiento para la obesidad, por ejemplo, una obesidad no genética, por ejemplo, obesidad hipotalámica.
- 10 45. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de una primera administración del agonista de MC4R (por ejemplo, al menos 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses, 1 año o más), el sujeto exhibe una reducción en el BMI.
- 15 46. El método de la modalidad 45, en donde la reducción de BMI en el sujeto es mayor que 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20% o más, por ejemplo, con respecto a un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).
- 20 47. El método de cualquiera de las modalidades 45-46, en donde la reducción del BMI en el sujeto es mayor que 0,5%, por ejemplo, en relación con un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).
- 25 48. El método de cualquiera de las modalidades 45-47, en donde la reducción del BMI en el sujeto es mayor que 5%, por ejemplo, en relación con un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).
- 30 49. El método de cualquiera de las modalidades 45-47, en donde la reducción del BMI en el sujeto es mayor que 10%, por ejemplo, en relación con un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).
- 35 50. El método de cualquiera de las modalidades 45-46, en donde la reducción del BMI en el sujeto es entre 1%-10% (por ejemplo, 1-5% o 5-10%), por ejemplo, con respecto a un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).
51. El método de cualquiera de las modalidades 45-50, en donde la reducción del BMI en el sujeto ocurre entre 8 semanas y 6 meses después de la administración del agonista de MC4R.

52. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde al sujeto se le administra un agente adicional (por ejemplo, un agente terapéutico adicional).

53. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (I-a):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A¹ es Phe, D-Phe o Nle;

A² es Cys;

Se suprime A³;

A⁴ es Suvo;

A⁵ es D-Phe o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg o hArg;

A⁷ es Trp o Bip;

A⁸ es Ala, β-Ala, Gaba o Apn;

A⁹ es D-Cys; y

A¹⁰ es Thr o eliminado.

54. El método de la modalidad 53, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (I-a) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

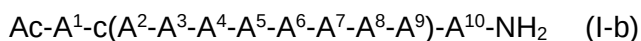
(SEQ ID NO: 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 85) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; y

(SEQ ID NO: 105) Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂.

55. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (I-b):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A¹ es Nle, A6c, D-2-Nal, Cha, Oic, Chg, hCha, D-Cha, D-hCha, Nip, hPro, hLeu, Phe, D-Phe,

D-Chg, hPhe, β -hMet, Gaba, Leu, Ile, Val, 2-Nal, Arg o D-Arg;

A² es Asp, Cys, D-Cys o Pen;

A³ es D-Ala, β -Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, D-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha,
eliminado;

A⁴ His o 3-Pal;

A⁵ es Phe, D-Phe o D-2-Nal;

A⁶ es Arg;

A⁷ es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal o D-Trp;

A⁸ es β -Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, Ala, Aha, D-Ala o eliminado;

A⁹ es Lys, Cys, D-Cys o Pen;

Se elimina A¹⁰.

en donde A² y A⁹ se seleccionan por pares para formar un puente disulfuro o lactama.

56. El método de la modalidad 55, en donde el agonista de MC4R de Formlúa (I-b) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 9) Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 10) Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 11) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 14) Ac-Nle-c(Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 20) Ac-Nle-c(D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 25) Ac-Nle-c(Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 34) Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 35) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 36) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 37) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 38) Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 39) Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 40) Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 41) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 42) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 43) Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 44) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 47) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 48) Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 49) Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 50) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 51) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 52) Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 53) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 54) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 98) Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 99) Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 100) Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 101) Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 102) Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 103) Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 113) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 114) Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 139) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 140) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 141) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 142) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 143) Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 144) Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 145) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 146) Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; y
 10 (SEQ ID NO: 147) Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂.

57. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (I-c):

Ac-Nle-c(A²-A³-A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹)-A¹⁰-NH₂ (I-c)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A² es Asp, Cys, D-Cys o Pen;

A³ es D-Ala, β-Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, Aib, DI-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha o eliminado;

A⁴ es His o 3-Pal;

A⁵ es D-Phe, D-2-Nal o Phe;

A⁶ es Arg;

A⁷ es Trp, D-Trp, 2-Nal, 1-Nal, Bal;

A⁸ es β-Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, D-Ala, Aha, Ala o eliminado;

A⁹ es Lys, Cys, D-Cys o Pen; y

Se elimina A¹⁰,

en donde A² y A⁹ se seleccionan por pares para formar un puente disulfuro o lactama.

58. El método de la modalidad 58, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (I-c) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

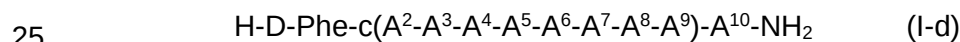
(SEQ ID NO: 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂.

59. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (I-d):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A² es Cys;

Se suprime A³;

A⁴ es Suyo;

30 A⁵ es D-Phe o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg o hArg;

A⁷ es Trp o Bip;

A⁸ es Ala, β-Ala o Gaba;

A⁹ es D-Cys; y

35 A¹⁰ es Thr.

60. El método de la modalidad 60, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (I-d) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; y
 10 (SEQ ID NO: 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂.

61. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (XII-a):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys, Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o
 Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu capaces de establecer un puente de lactama;
 Xxx es Asn, Gln, Ser, Thr; y
 Yyy es Lys, Arg, D-Lys, D-Arg.

20 62. La modalidad 61 del método, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (XII-a) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂.

63. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (XII-b):

Ac-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH₂(XII-b)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys, Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o

Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu capaces de establecer un puente de lactama;

Xxx es Asn, Gln, Ser, Thr; y

Yyy es Lys, Arg, D-Lys, D-Arg.

64. El método de la modalidad 63, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (XII-b) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;

(SEQ ID NO: 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; y

(SEQ ID NO: 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂.

65. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (XII-c):

A₁-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A₂ (XII-c)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A₁ es H o Ac;

A₂ es OH o NH₂;

Yyy es L-Arg o D-Arg;

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys y Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr y Dbu capaces de establecer un puente de lactama; y

5 Xxx es Asn, Gln, Ser o Thr.

66. El método de la modalidad 65, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (XII-c) se selecciona de:

- (SEQ ID NO: 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- 15 (SEQ ID NO: 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- 20 (SEQ ID NO: 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- 35 (SEQ ID NO: 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- (SEQ ID NO: 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; y
 (SEQ ID NO: 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH.

5

67. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (XII-d):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

10

A₁ es H o Ac;

A₂ es OH o NH₂;

Yyy es L-Lys o D-Lys;

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys y Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o

Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr y Dbu capaces de establecer un puente de lactama; y

15

Xxx es Asn, Gln, Ser o Thr.

68. El método de la modalidad 67, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (XII-d) se selecciona de:

20

(SEQ ID NO: 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

25

(SEQ ID NO: 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

30

(SEQ ID NO: 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

35

(SEQ ID NO: 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 5 (SEQ ID NO: 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 10 (SEQ ID NO: 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂, y
 (SEQ ID NO: 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂.

15 69. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre aproximadamente 5-10, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el BMI basal, por ejemplo, el BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

20 70. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre 5-10, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el BMI basal, por ejemplo, el BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R, en donde el sujeto es un sujeto pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.

25 71. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre aproximadamente 1-5, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el BMI basal, por ejemplo, el BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R, en donde el sujeto
 30 es un sujeto adulto igual o mayor que 18 años de edad.

72. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el BMI entre aproximadamente 15-20%, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el BMI basal,
 35 por ejemplo, el BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

73. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en la puntuación

Z de BMI entre aproximadamente 1-5, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con la puntuación Z de BMI de referencia, por ejemplo, la puntuación Z de BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

5

74. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10-20 kg, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el peso basal, por ejemplo, el peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

10

75. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 15-20 kg, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el peso basal, por ejemplo, el peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R, en donde el sujeto es un sujeto pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.

15

76. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 5-10 kg, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el peso basal, por ejemplo, el peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R, en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor que 18 años de edad.

20

77. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el peso entre aproximadamente 10-20%, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el peso basal, por ejemplo, el peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

25

78. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre 15-20%, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el peso basal, por ejemplo, el peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R, en donde el sujeto es un sujeto pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.

30

79. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5-10%, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el peso basal, por ejemplo, el peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R, en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor que 18 años de edad.

35

80. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria de entre aproximadamente 1-5, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el promedio semanal de referencia de la puntuación de más hambre diaria, por ejemplo, el promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

81. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre aproximadamente 1-10, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el BMI basal, por ejemplo, el BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

82. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre 12-20%, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el BMI basal, por ejemplo, el BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

83. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria de entre aproximadamente 1-5, por ejemplo, después de 16 semanas en relación con el promedio semanal de referencia de la puntuación de más hambre diaria, por ejemplo, el promedio semanal de la puntuación de más hambre diaria del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

84. El método de cualquiera de las modalidades anteriores, el método comprende administrarle al sujeto un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-d)) o Fórmula XII (por ejemplo, Fórmula (XII) (Fórmula (XII), (XII-a), (XII-b), (XII-c) y (XII-d)), en donde, tras la administración de la Fórmula I o Fórmula XII, el sujeto experimenta uno o más de:

(i) una reducción del BMI $\geq 5\%$ después de 16 semanas desde el inicio para todos los sujetos;

(ii) una reducción media en el BMI $\geq 10\%$ después de 16 semanas desde el inicio para un sujeto que completa el curso de la terapia;

(iii) una reducción media en el BMI de entre 5 y 10, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio;

(iv) una reducción media en el BMI de entre 6-8, por ejemplo, después de 16 semanas

desde el inicio;

(v) una reducción media en el BMI de entre 2-5, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio;

5 (vi) una reducción porcentual media en el BMI de entre aproximadamente el 15-20%, después de 16 semanas desde el inicio;

(vii) una reducción media en la puntuación Z del BMI de entre 1-5, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio;

10 (viii) una reducción media en el peso de entre aproximadamente 12-20 kg, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio;

(ix) una reducción media en el peso de entre aproximadamente 15-20 kg, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio;

(x) una reducción media en el peso de entre 5-10 kg, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio;

15 (xi) una reducción porcentual media en el peso de entre 10-20%, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio;

(xii) una reducción porcentual media en el peso de entre 15-20%, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio;

20 (xiii) una reducción porcentual media en el peso de entre 5-10%, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio; y

(xiv) una reducción media en el promedio semanal de la puntuación diaria de mayor hambre de entre 1-4, por ejemplo, después de 16 semanas desde el inicio.

85. El método de la modalidad 84, que comprende (i).

25 86. El método de la modalidad 84, que comprende (ii).

87. El método de la modalidad 84, que comprende (iii).

30 88. El método de la modalidad 84, que comprende (iv).

89. El método de la modalidad 84, que comprende (v).

90. El método de la modalidad 84, que comprende (vi).

35 91. El método de la modalidad 84, que comprende (vii).

92. El método de la modalidad 84, que comprende (viii).

93. El método de la modalidad 84, que comprende (ix).
- 5 94. El método de la modalidad 84, que comprende (x).
95. El método de la modalidad 84, que comprende (xi).
96. El método de la modalidad 84, que comprende (xii).
- 10 97. El método de la modalidad 84, que comprende (xiii).
98. El método de la modalidad 84, que comprende (xiv).
- 15 99. El método de la modalidad 84, que comprende (i) y (ii).
100. El método de la modalidad 84, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un sujeto pediátrico, por ejemplo, menor de 18 años de edad.
- 20 101. El método de la modalidad 84, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un adulto.
102. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c) y Fórmula (I-d).
- 25 103. El método de la modalidad 102, que comprende (i).
104. El método de la modalidad 102, que comprende (ii).
- 30 105. El método de la modalidad 102, que comprende (iii).
106. El método de la modalidad 102, que comprende (iv).
107. El método de la modalidad 102, que comprende (v).
- 35 108. El método de la modalidad 102, que comprende (vi).
109. El método de la modalidad 102, que comprende (vii).

110. El método de la modalidad 102, que comprende (viii).
- 5 111. El método de la modalidad 102, que comprende (ix).
112. El método de la modalidad 102, que comprende (x).
113. El método de la modalidad 102, que comprende (xi).
- 10 114. El método de la modalidad 102, que comprende (xii).
115. El método de la modalidad 102, que comprende (xiii).
- 15 116. El método de la modalidad 102, que comprende (xiv).
117. El método de la modalidad 102, que comprende (i) y (ii).
118. El método de la modalidad 102, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto
20 es un sujeto pediátrico, por ejemplo, menor de 18 años de edad.
119. El método de la modalidad 102, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es
un adulto.
- 25 120. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula
(I-a).
121. El método del compuesto 120, que comprende (i).
- 30 122. El método del compuesto 120, que comprende (ii).
123. El método del compuesto 120, que comprende (iii).
124. El método de la modalidad 120, que comprende (iv).
- 35 125. El método de la modalidad 120, que comprende (v).
126. El método de la modalidad 120, que comprende (vi).

127. El método de la modalidad 120, que comprende (vii).
- 5 128. El método de la modalidad 120, que comprende (viii).
129. El método de la modalidad 120, que comprende (ix).
130. El método de la modalidad 120, que comprende (x).
- 10 131. El método de la modalidad 120, que comprende (xi).
132. El método de la modalidad 120, que comprende (xii).
- 15 133. El método de la modalidad 120, que comprende (xiii).
134. El método de la modalidad 120, que comprende (xiv).
135. El método de la modalidad 120, que comprende (i) y (ii).
- 20 136. El método de la modalidad 120, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), donde el sujeto es un sujeto pediátrico, por ejemplo, un sujeto menor de 18 años de edad.
137. El método de la modalidad 120, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un adulto.
- 25 138. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-b).
139. El método del compuesto 138, que comprende (i).
- 30 140. El método del compuesto 138, que comprende (ii).
141. El método del compuesto 138, que comprende (iii).
- 35 142. El método de la modalidad 138, que comprende (iv).
143. El método de la modalidad 138, que comprende (v).

144. El método de la modalidad 138, que comprende (vi).
- 5 145. El método de la modalidad 138, que comprende (vii).
146. El método de la modalidad 138, que comprende (viii).
147. El método de la modalidad 138, que comprende (ix).
- 10 148. El método de la modalidad 138, que comprende (x).
149. El método de la modalidad 138, que comprende (xi).
- 15 150. El método de la modalidad 138, que comprende (xii).
151. El método de la modalidad 138, que comprende (xiii).
152. El método de la modalidad 138, que comprende (xiv).
- 20 153. El método de la modalidad 138, que comprende (i) y (ii).
154. El método de la modalidad 138, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.
- 25 155. El método de la modalidad 138, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un adulto.
156. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-c).
- 30 157. El método del compuesto 156, que comprende (i).
158. El método del compuesto 156, que comprende (ii).
- 35 159. El método del compuesto 156, que comprende (iii).
160. El método de la modalidad 156, que comprende (iv).

161. El método de la modalidad 156, que comprende (v).
- 5 162. El método de la modalidad 156, que comprende (vi).
163. El método de la modalidad 156, que comprende (vii).
164. El método de la modalidad 156, que comprende (viii).
- 10 165. El método de la modalidad 156, que comprende (ix).
166. El método de la modalidad 156, que comprende (x).
- 15 167. El método de la modalidad 156, que comprende (xi).
168. El método de la modalidad 156, que comprende (xii).
169. El método de la modalidad 156, que comprende (xiii).
- 20 170. El método de la modalidad 156, que comprende (xiv).
171. El método de la modalidad 156, que comprende (i) y (ii).
- 25 172. El método de la modalidad 156, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.
173. El método de la modalidad 156, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor de 18 años de edad.
- 30 174. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-d).
175. El método del compuesto 174, que comprende (i).
- 35 176. El método del compuesto 174, que comprende (ii).
177. El método del compuesto 174, que comprende (iii).

178. El método de la modalidad 174, que comprende (iv).
- 5 179. El método de la modalidad 174, que comprende (v).
180. El método de la modalidad 174, que comprende (vi).
181. El método de la modalidad 174, que comprende (vii).
- 10 182. El método de la modalidad 174, que comprende (viii).
183. El método de la modalidad 174, que comprende (ix).
- 15 184. El método de la modalidad 174, que comprende (x).
185. El método de la modalidad 174, que comprende (xi).
186. El método de la modalidad 174, que comprende (xii).
- 20 187. El método de la modalidad 174, que comprende (xiii).
188. El método de la modalidad 174, que comprende (xiv).
- 25 189. El método de la modalidad 174, que comprende (i) y (ii).
190. El método de la modalidad 174, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.
- 30 191. El método de la modalidad 174, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor de 18 años de edad.
192. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:
- 35 Arg-c(Cys-D-Ala-Hia-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140)
193. El método del compuesto 192, que comprende (i).

194. El método del compuesto 192, que comprende (ii).
195. El método del compuesto 192, que comprende (iii).
- 5 196. El método de la modalidad 192, que comprende (iv).
197. El método de la modalidad 192, que comprende (v).
- 10 198. El método de la modalidad 192, que comprende (vi).
199. El método de la modalidad 192, que comprende (vii).
200. El método de la modalidad 192, que comprende (viii).
- 15 201. El método de la modalidad 192, que comprende (ix).
202. El método de la modalidad 192, que comprende (x).
- 20 203. El método de la modalidad 192, que comprende (xi).
204. El método de la modalidad 192, que comprende (xii).
205. El método de la modalidad 192, que comprende (xiii).
- 25 206. El método de la modalidad 192, que comprende (xiv).
207. El método de la modalidad 192, que comprende (i) y (ii).
- 30 208. El método de la modalidad 192, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.
209. El método de la modalidad 192, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor de 18 años de edad.
- 35 210. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (XII).

211. El método del compuesto 210, que comprende (i).
212. El método del compuesto 210, que comprende (ii).
- 5 213. El método del compuesto 210, que comprende (iii).
214. El método de la modalidad 210, que comprende (iv).
- 10 215. El método de la modalidad 210, que comprende (v).
216. El método de la modalidad 210, que comprende (vi).
217. El método de la modalidad 210, que comprende (vii).
- 15 218. El método de la modalidad 210, que comprende (viii).
219. El método de la modalidad 210, que comprende (ix).
- 20 220. El método de la modalidad 210, que comprende (x).
221. El método de la modalidad 210, que comprende (xi).
222. El método de la modalidad 210, que comprende (xii).
- 25 223. El método de la modalidad 210, que comprende (xiii).
224. El método de la modalidad 210, que comprende (xiv).
- 30 225. El método de la modalidad 210, que comprende (i) y (ii).
226. El método de la modalidad 210, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.
- 35 227. El método de la modalidad 210, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor de 18 años de edad.
228. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula

(XII-a).

229. El método del compuesto 228, que comprende (i).

230. El método del compuesto 228, que comprende (ii).

231. El método del compuesto 228, que comprende (iii).

232. El método de la modalidad 228, que comprende (iv).

233. El método de la modalidad 228, que comprende (v).

234. El método de la modalidad 228, que comprende (vi).

235. El método de la modalidad 228, que comprende (vii).

236. El método de la modalidad 228, que comprende (viii).

237. El método de la modalidad 228, que comprende (ix).

238. El método de la modalidad 228, que comprende (x).

239. El método de la modalidad 228, que comprende (xi).

240. El método de la modalidad 228, que comprende (xii).

241. El método de la modalidad 228, que comprende (xiii).

242. El método de la modalidad 228, que comprende (xiv).

243. El método de la modalidad 228, que comprende (i) y (ii).

244. El método de la modalidad 228, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.

245. El método de la modalidad 228, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor de 18 años de edad.

246. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (XII-b).
- 5
247. El método del compuesto 246, que comprende (i).
248. El método del compuesto 246, que comprende (ii).
- 10
249. El método del compuesto 246, que comprende (iii).
250. El método de la modalidad 246, que comprende (iv).
251. El método de la modalidad 246, que comprende (v).
- 15
252. El método de la modalidad 246, que comprende (vi).
253. El método de la modalidad 246, que comprende (vii).
- 20
254. El método de la modalidad 246, que comprende (viii).
255. El método de la modalidad 246, que comprende (ix).
256. El método de la modalidad 246, que comprende (x).
- 25
257. El método de la modalidad 246, que comprende (xi).
258. El método de la modalidad 246, que comprende (xii).
- 30
259. El método de la modalidad 246 que comprende (xiii).
260. El método de la modalidad 246, que comprende (xiv).
261. El método de la modalidad 246, que comprende (i) y (ii).
- 35
262. El método de la modalidad 246, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.

263. El método de la modalidad 246, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor de 18 años de edad.
- 5 264. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (XII-c).
265. El método del compuesto 264, que comprende (i).
- 10 266. El método del compuesto 264, que comprende (ii).
267. El método del compuesto 264, que comprende (iii).
268. El método de la modalidad 264, que comprende (iv).
- 15 269. El método de la modalidad 264, que comprende (v).
270. El método de la modalidad 264, que comprende (vi).
- 20 271. El método de la modalidad 264, que comprende (vii).
272. El método de la modalidad 264, que comprende (viii).
273. El método de la modalidad 264, que comprende (ix).
- 25 274. El método de la modalidad 264, que comprende (x).
275. El método de la modalidad 264, que comprende (xi).
- 30 276. El método de la modalidad 264, que comprende (xii).
277. El método de la modalidad 264 que comprende (xiii).
278. El método de la modalidad 264, que comprende (xiv).
- 35 279. El método de la modalidad 264, que comprende (i) y (ii).
280. El método de la modalidad 264, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto

es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.

- 5 281. El método de la modalidad 264, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor de 18 años de edad.
282. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (XII-d).
- 10 283. El método del compuesto 282, que comprende (i).
284. El método del compuesto 282, que comprende (ii).
285. El método del compuesto 282, que comprende (iii).
- 15 286. El método de la modalidad 282, que comprende (iv).
287. El método de la modalidad 282, que comprende (v).
- 20 288. El método de la modalidad 282, que comprende (vi).
289. El método de la modalidad 282, que comprende (vii).
290. El método de la modalidad 282, que comprende (viii).
- 25 291. El método de la modalidad 282, que comprende (ix).
292. El método de la modalidad 282, que comprende (x).
- 30 293. El método de la modalidad 282, que comprende (xi).
294. El método de la modalidad 282, que comprende (xii).
295. El método de la modalidad 282, que comprende (xiii).
- 35 296. El método de la modalidad 282, que comprende (xiv).
297. El método de la modalidad 282, que comprende (i) y (ii).

298. El método de la modalidad 282, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.

5

299. El método de la modalidad 282, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor de 18 años de edad.

10

300. El método de la modalidad 84, en donde el compuesto se representa por la fórmula estructural:

Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 632)

301. El método del compuesto 300, que comprende (i).

15

302. El método del compuesto 300, que comprende (ii).

303. El método del compuesto 300, que comprende (iii).

304. El método de la modalidad 300, que comprende (iv).

20

305. El método de la modalidad 300, que comprende (v).

306. El método de la modalidad 300, que comprende (vi).

25

307. El método de la modalidad 300, que comprende (vii).

308. El método de la modalidad 300, que comprende (viii).

309. El método de la modalidad 300, que comprende (ix).

30

310. El método de la modalidad 300, que comprende (x).

311. El método de la modalidad 300, que comprende (xi).

35

312. El método de la modalidad 300, que comprende (xii).

313. El método de la modalidad 300, que comprende (xiii).

314. El método de la modalidad 300, que comprende (xiv).

315. El método de la modalidad 300, que comprende (i) y (ii).

316. El método de la modalidad 300, que comprende (iv), (vii), (ix) y (xii), en donde el sujeto es un paciente pediátrico entre 6 y menos de 18 años de edad.

317. El método de la modalidad 300, que comprende (v), (x) y (xiii), en donde el sujeto es un sujeto adulto igual o mayor de 18 años de edad.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Un estudio abierto para evaluar la seguridad y eficacia de un agonista de MC4R ejemplar en sujetos con obesidad hipotalámica

Objeto

Este ejemplo describe un estudio de fase 2 que busca evaluar el cambio en el peso corporal en respuesta a un agonista de MC4R de ejemplo, por ejemplo, setmelanotida (es decir, la SEQ ID NO: 140) administrada por vía subcutánea (SC) diariamente en pacientes con obesidad hipotalámica (HO). Los objetivos adicionales de este estudio incluyen la evaluación de los cambios en los parámetros de peso corporal, índice de masa corporal (BMI), circunferencia de la cintura y hambre en respuesta a setmelanotida en pacientes con HO y evaluar la seguridad y tolerabilidad de setmelanotida en pacientes con HO. Además, este estudio busca evaluar los cambios en el peso y el BMI en pacientes de diferentes grupos de edad y los cambios en los parámetros metabólicos después del tratamiento con setmelanotida.

Fármaco del estudio en investigación

Se proporcionó setmelanotida, 10 mg/mL en una solución estéril para inyección, a 1,0, 2,0, 3,0 mg QD para pacientes de 6 a <16 años de edad, y 2,0 a 3,0 mg QD para pacientes ≥16 años de edad.

Criterios de valoración primarios

El criterio de valoración principal de este estudio fue identificar una proporción de pacientes con una reducción ≥5% del BMI desde el inicio después de 16 semanas de tratamiento con setmelanotida en comparación con un control histórico de <5% en esta población de pacientes.

Criterios de valoración secundarios

Los criterios de valoración secundarios incluyeron la determinación de:

- Proporción compuesta de pacientes de ≥ 6 a < 18 años con una reducción $\geq 0,2$ de la puntuación Z del BMI y pacientes de ≥ 18 años con una reducción del 5% del peso corporal desde el inicio después de 16 semanas de setmelanotida

5 • Proporción de pacientes de ≥ 6 a < 18 años con una reducción $\geq 0,2$ de la puntuación Z del BMI desde el inicio después de 16 semanas de setmelanotida

- Proporción de pacientes de ≥ 18 años con una reducción de peso corporal $\geq 5\%$ desde el inicio después de 16 semanas de setmelanotida

10 • Cambio desde el inicio en la circunferencia de la cintura en pacientes ≥ 18 años después de 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 en las puntuaciones de hambre diarias y globales.

- La seguridad y la tolerabilidad evaluadas por la frecuencia y la gravedad de los EA, los signos vitales y evaluaciones de laboratorio.

15 • Cambio desde el inicio en los parámetros metabólicos después del tratamiento con setmelanotida, incluyendo glucosa en ayunas, HbA1c, perfiles lipídicos (total, lipoproteína de alta densidad [HDL]-, y lipoproteína de baja densidad [LDL]-colesterol, triglicéridos).

- Proporción de pacientes, independientemente de la edad, con $\geq 5\%$ de pérdida de peso corporal desde el inicio después de 16 semanas de tratamiento con setmelanotida en comparación con un control histórico de $< 5\%$ en esta población.

20 • Cambio desde el inicio en el BMI, el peso y la circunferencia de la cintura, independientemente de la edad, después 16 semanas de tratamiento con setmelanotida.

- Cambio desde el inicio en el puntaje Z del BMI en pacientes de 6 a 12 años y en aquellos de 6 a < 18 años.

25 Justificación del diseño del estudio

Este estudio describe un estudio de fase 2, multicéntrico, abierto, de prueba de concepto diseñado para evaluar el efecto de la setmelanotida en la pérdida de peso dentro de una población afectada por HO. Se inscribieron aproximadamente 15 pacientes de 6 a 40 años, inclusive, en aproximadamente 3-5 centros clínicos en los Estados Unidos (EE. UU.).

30 Se evaluó la setmelanotida como un posible tratamiento para la obesidad en poblaciones raras inducidas mecánicamente con lesión hipotalámica y obesidad posterior. El diseño abierto fue respaldado por los convincentes resultados de eficacia de estudios pivotaes anteriores en pacientes con obesidad por deficiencia de POMC y LEPR que demuestran que setmelanotida induce una pérdida de peso rápida y sostenida significativa y clínicamente significativa acompañada de una reducción estadísticamente significativa y clínicamente significativa del hambre en estas poblaciones de pacientes.

Período de selección

Al proporcionar el consentimiento informado, los pacientes ingresaron al Período de selección,

durante el cual se evaluó su elegibilidad y se completaron todos los procedimientos de selección.

Período de tratamiento

5 Los pacientes que se determinó que eran elegibles, según las evaluaciones de selección, regresaron a la clínica para la visita inicial (visita 2) y recibieron la primera dosis de setmelanotida. El inicio la dosis de setmelanotida dependió de la edad del paciente; sin embargo, para todos los pacientes, la dosis de setmelanotida se ajustó a una dosis final de 3,0 mg/día (fase de ajuste inicial), de la siguiente manera

10 *Pacientes de 6 a <16 años, inclusive*

- Desde el inicio (Día 1; Visita 2) hasta aproximadamente el Día 14, los pacientes recibieron setmelanotida 1,0 mg/día.
- A partir de aproximadamente el Día 15 al 28, los pacientes recibieron setmelanotida 2,0 mg/día.

15 El personal del centro del estudio se puso en contacto con los pacientes/cuidadores el día 15 para garantizar que se produjera la titulación de la dosis y para documentar cualquier EA.

- A partir de aproximadamente el día 29 (visita 3), los pacientes recibieron setmelanotida 3,0 mg/día; los pacientes continuaron recibiendo 3,0 mg/día de setmelanotida durante 12 semanas.

20 *Pacientes ≥16 años, inclusive*

- Desde el inicio (Día 1; Visita 2) hasta aproximadamente el Día 14, los pacientes recibieron 2,0 mg/día de setmelanotida.
- A partir de aproximadamente el Día 15, los pacientes recibieron 3,0 mg/día de setmelanotida; los pacientes continúan recibiendo 3,0 mg/día de setmelanotida durante 14 semanas.

25 El personal del centro del estudio se puso en contacto con los pacientes/cuidadores el día 15 para garantizar que se produjera el ajuste de dosis y para documentar cualquier evento adverso.

Los pacientes regresaron al centro del estudio para las visitas 3, 4 y 5 (semanas 4, 8 y 12, respectivamente), y cada una de estas visitas se realizó con aproximadamente 4 semanas de diferencia. Todos los pacientes regresaron al centro del estudio en la semana 16 (visita 6) y recibieron la última inyección de setmelanotida. Los criterios de valoración del estudio se analizaron en la Visita 6. Después de completar la Visita 6, la participación en el estudio actual concluyó de una de las siguientes 2 maneras:

- 35 • Los pacientes que cumplían con el criterio de valoración principal eran elegibles para inscribirse en un estudio de extensión en virtud del cual el paciente continuó recibiendo setmelanotida.
- Pacientes que no cumplieron con el criterio de valoración principal o eligieron no continuar con setmelanotida se discontinuó la setmelanotida en la Visita 6 y regresó para una Visita de

Fin de Estudio (EOS) (Visita 7) 4 semanas después para una revisión final de seguridad bajo los auspicios de la estudio

Criterios de inclusión

5 Los pacientes cumplieron con los siguientes criterios para ser elegibles para participar en el estudio:

1. El paciente tiene evidencia documentada de HO, que incluye:

a. Evidencia reciente (dentro de los 8 meses anteriores a la detección) de lesión hipotalámica en las imágenes de resonancia magnética (IRM); y

10 b. Diagnóstico de craneofaringioma u otro tumor cerebral no maligno que afecte la región hipotalámica; y

c. Se ha sometido a cirugía, quimioterapia o radiación ≥ 6 meses y ≤ 15 años antes de la selección.

15 2. El paciente tiene lesiones hipotalámicas unilaterales (al menos 6 pacientes) o lesiones hipotalámicas bilaterales (al menos 7 pacientes), según la evaluación por resonancia magnética.

3. De 6 a 40 años, inclusive, en el momento de la inscripción.

20 4. Obesidad, documentada por un BMI ≥ 35 kg/m² para pacientes ≥ 18 años de edad o BMI ≥ 95 percentil de edad y sexo para pacientes de 6 a < 18 años de edad según los Centros de Criterios de Control y Prevención de Enfermedades.

5. Aumento documentado en el BMI (cambio desde la línea de base previa a la cirugía en el puntaje Z del BMI $\geq 0,2$ para pacientes < 18 años de edad o BMI $> 5\%$ 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 la selección.

25 6. Más de 6 meses después del final del tratamiento postumoral, incluida la quimioterapia, la cirugía o la radiación.

7. La paciente cumplió con uno de los siguientes requisitos de anticoncepción:

30 • Si una mujer en edad fértil, definida como fértil, después de la menarquia y hasta convertirse en posmenopáusico a menos que sea permanentemente estéril (histerectomía, salpingectomía, u ooforectomía bilateral), debe usar una forma altamente efectiva de anticonceptivos.

35 • Si es una mujer en edad no fértil, definida como permanentemente estéril (puesto de estado histerectomía, ooforectomía bilateral o salpingectomía bilateral) o posmenopáusica para al menos 12 meses (y confirmado con una prueba de detección de hormona foliculoestimulante [FSH] en el rango de laboratorio posmenopáusico), no se requiere anticoncepción durante el estudio.

• Las pacientes femeninas más jóvenes que no hayan alcanzado la menarquia al ingresar al estudio serán evaluados para la puesta en escena de Tanner y al principio se requerirá que

la menarquia cumpla con requisitos anticonceptivos y pruebas de embarazo como se describe en el protocolo.

• Si un hombre con pareja(s) femenina(s) en edad fértil, debe aceptar una doble barrera método si se vuelven sexualmente activos durante el estudio. Además, los pacientes masculinos deben no donar esperma durante y durante los 90 días posteriores a su participación en el estudio.

8. Capacidad para comunicarse bien con el Investigador, comprender y cumplir con los requisitos del estudio, y comprender y firmar el consentimiento informado por escrito, o, para pacientes menores de 18 años, un padre/tutor legal que pueda firmar.

9. Si recibe terapia de reemplazo hormonal (es decir, hormonas tiroideas, glucocorticoides, crecimiento hormonas u otros medicamentos que se sabe que afectan el metabolismo o el peso/composición corporal), la de dicha terapia se ha mantenido estable durante al menos 2 meses antes de la selección.

Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplían cualquiera de los siguientes criterios no eran elegibles para participar en el estudio:

1. Aumento de peso $>5\%$ en los 3 meses anteriores.

2. Pérdida de peso $\geq 2\%$ en los 3 meses anteriores.

Nota: Se permitieron regímenes dietéticos y/o de ejercicio, con o sin el uso de medicamentos, suplementos o tratamientos a base de hierbas asociados con la pérdida de peso (por ejemplo, orlistat, lorcaserina, fentermina, topiramato, naltrexona, bupropión, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón [GLP-1], etc.) 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 $\geq 2\%$ durante los 3 meses anteriores, y

• el paciente tiene la intención de mantener el régimen y/o la dosis estable durante todo el curso del estudio.

3. Cirugía o procedimiento bariátrico (por ejemplo, bypass/banda/manga gástrica, interruptor duodenal, balón, barrera intestinal, etc.) en los últimos 6 meses. Todos los pacientes con antecedentes de cirugía o procedimientos deben discutirse y recibir la aprobación del Patrocinador antes de inscripción.

4. Diagnóstico de trastornos psiquiátricos graves (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, personalidad trastorno), o trastorno depresivo mayor (TDM) en los 2 años anteriores, o cribado Cuestionario de salud del paciente (PHQ)-9/PHQ-A puntaje ≥ 15 , o cualquier ideación suicida de tipo 4 o 5 en la Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) durante la detección o durante la vida antecedentes de intentos de suicidio o

cualquier conducta suicida en el último mes.

5. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) >10,0% en la selección.

6. Enfermedad pulmonar, cardíaca u oncológica actual, clínicamente significativa considerada grave lo suficiente como para interferir con el estudio y/o confundir los resultados. Cualquier paciente con un potencial enfermedad clínicamente significativa debe revisarse con el Patrocinador para determinar la elegibilidad.

7. Tasa de filtración glomerular (GFR) <30 mL/min/1,73 m² durante el cribado.

8. Hallazgos dermatológicos significativos relacionados con lesiones cutáneas de melanoma o pre-melanoma (excluyendo la lesión de células basales o escamosas no invasiva), determinada como parte de una evaluación cutánea integral realizada por el investigador durante la selección. Se realizará una biopsia de cualquier lesión identificada durante la selección y se sabrá que los resultados son benignos antes de la inscripción. Si los resultados de la biopsia previa al tratamiento son motivo de preocupación significativa, el paciente no es elegible para participar en el estudio.

9. Antecedentes o antecedentes familiares cercanos (padres o hermanos) de cáncer de piel o melanoma (sin incluir lesiones no invasivas, infiltrantes de células basales o escamosas), o antecedentes del paciente de albinismo ocular-cutáneo.

10. Participación en cualquier estudio clínico con un medicamento/dispositivo en investigación dentro de los 3 meses o 5 semividas, lo que sea más largo, antes de la primera dosis de setmelanotida.

11. Inscrito previamente en un estudio clínico que incluya setmelanotida o cualquier exposición previa a setmelanotida.

12. Incapacidad para cumplir con el régimen de inyección una vez al día (QD).

13. Embarazada y/o amamantando o deseando quedar embarazada durante este ensayo.

14. Deterioro cognitivo que, a juicio del Investigador, impida la participación en el estudio y la finalización de los procedimientos o cuestionarios del estudio.

15. El paciente, en opinión del investigador, no es adecuado para participar en el estudio.

Duración del tratamiento

Todos los pacientes recibieron el tratamiento del estudio durante 16 semanas. La participación total en el estudio duró entre 22 y 28 semanas, en función de la duración variable del período de selección

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron setmelanotida de etiqueta abierta en este estudio. La setmelanotida se proporcionó como una solución multidosis conservada para inyección que se administrará SC, QD. Se formuló como una solución estéril de 10 mg/mL, conservada, transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente coloreada, prácticamente libre de partículas visibles. La solución del medicamento (1 mL) se presentó en un vial de vidrio 2R

transparente con un tapón de goma. El embalaje y el etiquetado cumplieron con todos los requisitos reglamentarios. Setmelanotida se administró como inyección SC QD.

Todos los pacientes recibieron setmelanotida en este estudio. La dosis inicial de setmelanotida dependió 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 ajustó a una dosis final de 3,0 mg/día (fase de ajuste inicial), de la siguiente manera:

Pacientes de 6 a <16 años

- Desde el inicio (día 1; visita 2) hasta aproximadamente el día 14, los pacientes recibieron 1,0 mg/día de setmelanotida

A partir de aproximadamente el Día 15 al 28, los pacientes recibieron setmelanotida 2,0 mg/día.

- El personal del centro del estudio se puso en contacto con los pacientes/cuidadores el día 15 para garantizar que se produzca el ajuste de dosis y para documentar cualquier evento adverso.

- A partir de aproximadamente el día 29 (visita 3), los pacientes recibieron setmelanotida 3,0 mg/día; los pacientes continuaron recibiendo 3,0 mg/día de setmelanotida durante 12 semanas.

Pacientes ≥16 años

- Desde el inicio (Día 1; Visita 2) hasta aproximadamente el Día 14, los pacientes recibieron 2,0 mg/día de setmelanotida.

- A partir de aproximadamente el Día 15, los pacientes recibieron 3,0 mg/día de setmelanotida; los pacientes continuaron recibiendo 3,0 mg/día de setmelanotida durante 14 semanas.

Evaluaciones del paciente

Todas las evaluaciones de selección se completaron y revisaron para confirmar que los pacientes potenciales cumplen con todos los criterios de elegibilidad. Las evaluaciones ejemplares incluyeron una revisión de la historia clínica, un examen físico, un examen completo de la piel, la medición de la altura, el peso, la circunferencia de la cintura, la evaluación de la composición corporal, la prueba de embarazo (si corresponde), los cuestionarios diarios de hambre, la evaluación global del hambre y la evaluación de PHQ-A o PHQ-9, C-SSRS, SF-12 o SF-10, IWQOL, FSH, HbA1c y el panel de lípidos en ayunas. Los ajustes se realizaron según las circunstancias específicas y en consulta con el investigador. Se discutieron los problemas de seguridad inmediatos inmediatamente después de la ocurrencia o conocimiento para determinar si el paciente debe continuar o suspender el tratamiento del estudio.

Resultados

Los resultados del estudio mostraron que todos los pacientes alcanzaron los criterios de valoración primarios del estudio a las 16 semanas con setmelanotida. De la población del

conjunto de análisis completo (FAS) (n=11), el 100% de los pacientes alcanzó el criterio de valoración primario de reducción igual o superior al 5% en el BMI ($p<0,0001$). De los que completaron (n=9), el 100% de los pacientes logró al menos una reducción del 10% en el BMI ($p<0,0001$). Además, el tratamiento con setmelanotida dio como resultado una reducción media del BMI del -19,5% en 9 personas que completaron el tratamiento a las 16 semanas, lo que se traduce en un cambio porcentual medio del -17,8% en el peso corporal después de 16 semanas de setmelanotida (DE, 7,9%). El tratamiento con setmelanotida resultó en una reducción estadísticamente significativa en la puntuación Z del BMI en todos los pacientes menores de 18 años de edad. Para el conjunto FAS, esto dio como resultado un cambio medio de -1,1 puntos en la puntuación Z del BMI después de 16 semanas de tratamiento con setmelanotida. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento con setmelanotida fue consistente con los datos establecidos.

Además de la reducción en el BMI y la puntuación Z del BMI en todo el conjunto de análisis (FAS), hubo una reducción estadísticamente significativa y clínicamente significativa en el peso tanto para pacientes pediátricos como adultos después de 16 semanas de terapia diaria con setmelanotida SC como se muestra en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Resumen del cambio de peso (kg) desde el inicio hasta las 16 semanas de tratamiento por edad

Visita	Parámetro	Estadística	6-<18 años (N=9)	≥18 años (N=2)	Total (N=11)
Valor inicial	Actual	N	9	2	11
		Media (SD)	107,81 (29,91)	103,80 (3,68)	107,08 (26,83)
		IC del 90%	89,27, 126,36	87,38, 120,22	92,42, 121,75
		Mediana	119,23	103,80	110,40
		Mín., máx.	39,0, 141,4	101,2, 106,4	39,0, 141,4
Semana 16	Actual	N	9	2	11
		Media (SD)	89,98 (27,71)	96,78 (3,56)	91,22 (24,96)
		IC del 90%	72,80, 107,16	80,89, 112,67	77,58, 104,86
		Mediana	93,07	96,78	94,27
		Mín., máx.	25,4, 124,6	94,3, 99,3	25,4, 124,6
		N	9	2	11

5

10

	Cambio desde el inicio	Media (SD)	-17,83 (6,37)	-7,02 (0,12)	-15,87 (7,18)
		IC del 90%	-21,78, -13,89	-7,54, -6,49	-19,79, -11,94
		Mediana	-16,77	-7,02	-13,90
		Mín., máx.	-28,2, -9,5	-7,1, -6,9	-28,2, -6,9
	Porcentaje de cambio con respecto a la línea de base	N	9	2	11
		Media (SD)	-17,80 (7,93)	-6,76 (0,13)	-15,79 (8,38)
		IC del 90%	-22,71, -12,89	-7,32, -6,20	-20,37, -11,21
		Mediana	-14,12	-6,76	-13,68
		Mín., máx.	-34,9, -10,7	-6,9, -6,7	-34,9, -6,7

15

El cuestionario diario de hambre evaluado en pacientes ≥ 12 años de edad también logró una disminución clínicamente significativa cuantificando lo más hambriento que el paciente ha experimentado en las últimas 24 horas, con una reducción media en la puntuación de hambre de -2,66 después de 16 semanas. Este resultado excedió lo que normalmente se establece como un cambio clínicamente significativo para los pacientes que tienen un defecto genético en la vía MC4R de 1-2 puntos, como se muestra en la Tabla 4 a continuación.

20

Tabla 4. Resumen del cambio desde el inicio hasta la semana 16 en el promedio semanal de la mayoría de las puntuaciones diarias de hambre en pacientes ≥ 12 años de edad

25

30

35

	Visita	Parámetro	Estadística	Total (N=8)
Más hambrientos las últimas 24 horas	Valor inicial	Actual	N	8
			Media (SD)	7,18 (1,17)
			IC del 90%	6,40, 7,96
			Mediana	7,1
			Mín., máx.	5,4, 8,7
	Semana 16	Actual	N	7
			Media (SD)	4,55 (2,84)
			IC del 90%	2,47, 6,63
			Mediana	5,67
			Mín., máx.	1,0, 7,6
		Cambio desde el inicio	N	7
			Media (SD)	-2,66 (2,64)
			IC del 90%	-4,60, -0,72
			Mediana	-1,71

			Mín., máx.	-7,0, 0,4
--	--	--	------------	-----------

Eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) y eventos adversos graves (SAE)

- 5 Los once pacientes experimentaron al menos una forma de evento adverso emergente del tratamiento (TEAE), ya sea relacionado con la administración o no relacionado con la administración. El TEAE más comúnmente reportado fue náuseas (63,6%). La hiperpigmentación de la piel, por ejemplo, el desarrollo de un nevo melanocítico, solo se informó en dos de los once pacientes. Un SAE relacionado con la colitis *por Clostridium difficile*
- 10 se clasificó como grave, pero no relacionado con la terapia con setmelanotida, y el paciente pudo completar el estudio.

Ejemplo 2: Estudio de extensión a largo plazo

Objeto

- 15 Este ejemplo describe un estudio de extensión a largo plazo del uso de setmelanotida en el tratamiento de la obesidad hipotalámica, y además para investigar la seguridad y tolerabilidad de la administración crónica de setmelanotida durante un máximo de 5 años desde el inicio del tratamiento. Los pacientes tuvieron la opción de ingresar al estudio de extensión a largo plazo inmediatamente después de completar un ensayo previo de
- 20 setmelanotida, habiendo demostrado una eficacia terapéutica satisfactoria y criterios de seguridad para garantizar que no se interrumpa el tratamiento con setmelanotida.

Fármaco del estudio en investigación

- Setmelanotida, 10 mg/mL en una solución estéril, QD. La dosificación se continuó a la dosificación del cese del ensayo previo de setmelanotida, (por ejemplo, 3,0 mg QD para la
- 25 mayoría de los pacientes inscritos en el ensayo de setmelanotida para el tratamiento de sujetos con obesidad hipotalámica), a menos que el investigador determine que es necesario un cambio, por ejemplo, por seguridad, tolerabilidad, TEAE, SAE u otra preocupación.

Criterio de valoración primario

- El objetivo de este estudio fue examinar los parámetros de seguridad a largo plazo de las
- 30 inyecciones subcutáneas diarias crónicas de setmelanotida durante un período de hasta 5 años. Con el fin de evaluar este criterio de valoración primario, se realizó un seguimiento de la aparición de TEAE y SAE, además de otros datos clínicos que incluyen cualquier nueva aparición de reacciones en el lugar de la inyección, cambios en la frecuencia cardíaca o la presión arterial en reposo, análisis de laboratorio (por ejemplo, glucosa en ayunas, HbA1c,
- 35 perfiles lipídicos (colesterol total, lipoproteína de alta densidad [HDL] y lipoproteína de baja densidad [LDL], triglicéridos), enzimas hepáticas, cambios en el examen físico (por ejemplo, peso, BMI, puntaje Z de BMI) y cambios cardíacos (por ejemplo, medidos por un electrocardiograma (ECG).

Diseño de Estudio Racional

Este estudio fue una extensión a largo plazo, multicéntrica y abierta de varios ensayos de setmelanotida de fase 2 y 3 diseñados para investigar el perfil de seguridad y tolerabilidad de la administración crónica diaria de setmelanotida SC durante un máximo de 5 años. Todos los pacientes ≥ 2 años de edad que participaron previamente en otro ensayo clínico de setmelanotida y que cumplieron con los criterios de eficacia y seguridad fueron elegibles para participar. La setmelanotida se estaba evaluando como un tratamiento potencial para la obesidad causada por una miríada de etiologías, como defectos genéticos y adquiridos en la vía del receptor MC4. Ensayos previos han demostrado que la setmelanotida es útil para inducir rápidamente la pérdida de peso y la percepción del hambre en sujetos que portan mutaciones en los genes POMC y LEPR ubicados aguas arriba del receptor MC4. Tanto la pérdida de peso como las puntuaciones diarias de hambre fueron sostenidas y estadísticamente significativas y clínicamente significativas en el transcurso del ensayo. Los defectos adquiridos comprenden, por ejemplo, obesidad hipotalámica.

Período de tratamiento

Todos los pacientes ≥ 2 años de edad que se hayan inscrito en un ensayo previo de setmelanotida (por ejemplo, el estudio abierto para evaluar la seguridad y eficacia de setmelanotida en sujetos con obesidad hipotalámica) y hayan alcanzado criterios terapéuticos de eficacia y seguridad consistentes con la continuación del tratamiento con setmelanotida según lo evaluado por el Investigador son elegibles para continuar con sus regímenes de tratamiento con setmelanotida actuales durante un máximo de 5 años del período de estudio.

Criterios de elegibilidad

Los pacientes cumplieron con los siguientes criterios para ser elegibles para participar en el estudio:

1. Pacientes ≥ 2 años de edad que se han inscrito en un ensayo previo de setmelanotida (por ejemplo, el estudio abierto para evaluar la seguridad y eficacia de la setmelanotida en sujetos con obesidad hipotalámica) y han logrado la eficacia terapéutica y los criterios de seguridad según lo determinado por el Investigador.

2. Capacidad para comunicarse bien con el investigador, comprender y cumplir con los requisitos del estudio, y comprender y firmar el consentimiento informado por escrito, o, para pacientes menores de 18 años, un padre/tutor legal que pueda firmar.

3. La paciente debe cumplir con uno de los siguientes requisitos de anticoncepción:

- Si una mujer en edad fértil, definida como fértil, después de la menarquia y hasta convertirse en posmenopáusico a menos que sea permanentemente estéril (histerectomía, salpingectomía, u ooforectomía bilateral), debe usar una forma altamente efectiva de anticonceptivos.

- Si es una mujer en edad no fértil, definida como permanentemente estéril (puesto de estado

histerectomía, ooforectomía bilateral o salpingectomía bilateral) o posmenopáusica para al menos 12 meses (y confirmado con una prueba de detección de hormona foliculoestimulante [FSH] en el rango de laboratorio posmenopáusico), no se requiere anticoncepción durante el estudio.

- Las pacientes femeninas más jóvenes que no hayan alcanzado la menarquia al ingresar al estudio serán evaluados para la puesta en escena de Tanner y al principio se requerirá que la menarquia cumpla con requisitos anticonceptivos y pruebas de embarazo como se describe en el protocolo.

- Si un hombre con pareja(s) femenina(s) en edad fértil, debe aceptar una doble barrera método si se vuelven sexualmente activos durante el estudio. Además, los pacientes masculinos deben no donar esperma durante y durante los 90 días posteriores a su participación en el estudio.

Criterios de exclusión

1. Embarazada y/o amamantando o deseando quedar embarazada durante este ensayo.

2. Hallazgos dermatológicos significativos relacionados con lesiones cutáneas de melanoma o pre-melanoma (excluyendo la lesión de células basales o escamosas no invasiva), determinada como parte de una evaluación cutánea integral realizada por el investigador durante la selección. Se realizará una biopsia de cualquier lesión identificada durante la selección y se sabrá que los resultados son benignos antes de la inscripción. Si los resultados de la biopsia previa al tratamiento son motivo de preocupación significativa, el paciente no es elegible para participar en el estudio.

3. Enfermedad pulmonar, cardíaca u oncológica actual, clínicamente significativa considerada grave lo suficiente como para interferir con el estudio y/o confundir los resultados. Cualquier paciente con una potencial enfermedad clínicamente significativa debe revisarse con el Patrocinador para determinar la elegibilidad.

4. Diagnóstico de trastornos psiquiátricos graves (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de la personalidad o trastorno depresivo mayor (TDM)).
5. Cualquier ideación suicida de tipo 4 o 5 en la Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) durante la detección, o antecedentes de por vida de intentos de suicidio, o cualquier comportamiento suicida en el último mes.

6. Diagnóstico actual o previo de una enfermedad hepática significativa

7. Velocidad de filtración glomerular (TFG) <30 mL/min durante la selección.

8. Antecedentes o antecedentes familiares cercanos (padres o hermanos) de cáncer de piel o melanoma (sin incluir lesiones no invasivas, infiltrantes de células basales o escamosas), o antecedentes del paciente de albinismo ocular-cutáneo.

Resultados para la subpoblación HO de pacientes

5 pacientes del estudio de Fase 2 de setmelanotida para el tratamiento de sujetos con

obesidad hipotalámica continuaron el tratamiento con setmelanotida en el estudio de extensión a largo plazo. Todos los pacientes lograron reducciones significativas en el BMI durante el estudio inicial de Fase 2, y todos los pacientes, excepto uno, continuaron viendo reducciones adicionales en el BMI durante 3-8 meses adicionales. Sin embargo, el quinto paciente que experimentó un aumento en el BMI en el período de estudio de extensión a largo plazo no volvió a su BMI original al inicio del estudio de fase 2.

Ejemplo 3: Un estudio para evaluar la seguridad y eficacia de setmelanotida en sujetos con obesidad hipotalámica

Objeto

Este ejemplo describe un estudio de fase 3 que busca evaluar el cambio en el índice de masa corporal en respuesta a la setmelanotida administrada por vía subcutánea (SC) diariamente en pacientes con obesidad hipotalámica (HO). Los objetivos adicionales de este estudio incluyen la evaluación de los cambios en los parámetros de peso corporal, índice de masa corporal (BMI), circunferencia de la cintura y calidad de vida en respuesta a setmelanotida en pacientes con HO y evaluar la seguridad y tolerabilidad de setmelanotida en pacientes con HO. Además, este estudio busca evaluar los cambios en el peso, el BMI, el hambre, la circunferencia de la cintura, la hiperfagia, el hambre y la calidad de vida en pacientes a los que se les administró setmelanotida durante un total de 12 meses y en pacientes a los que se les administró setmelanotida durante solo 6 meses al final de la parte de etiqueta abierta (6 meses).

Fármaco del estudio en investigación

Se proporcionará setmelanotida, 10 mg/mL en una solución estéril para inyección, a 1,0, 2,0, 3,0 mg QD para pacientes de 6 a <16 años de edad y 2,0 a 3,0 mg QD para pacientes ≥16 años de edad.

Criterios de valoración primarios

El criterio de valoración principal de este estudio es evaluar el % de cambio en el BMI en respuesta a la setmelanotida administrada por vía subcutánea (SC) diariamente en pacientes con obesidad hipotalámica (HO) en comparación con el placebo al final del estudio controlado con placebo.

Criterios de valoración secundarios

Los criterios de valoración secundarios incluyen la evaluación de:

- cambios en los parámetros de peso corporal, circunferencia de la cintura y calidad de vida en respuesta a la setmelanotida en pacientes con HO al final del estudio controlado con placebo de 6 meses
- cambios en la actividad física y el sueño en pacientes con HO en comparación con el placebo al final del estudio controlado con placebo de 6 meses

• cambios en los parámetros de peso corporal, circunferencia de la cintura, hambre, hiperfagia y calidad de vida en respuesta a setmelanotida en pacientes que estaban en setmelanotida un total de 12 meses y en pacientes que estaban en setmelanotida solo 6 meses al final de la parte de etiqueta abierta (12 meses)

• cambios en la actividad física y el sueño en pacientes que estaban en setmelanotida un total de 12 meses y en pacientes que estaban en setmelanotida solo 6 meses al final de la parte de etiqueta abierta (12 meses)

• cambio en los parámetros metabólicos después del tratamiento con setmelanotida en comparación con el placebo al final de la parte controlada con placebo de 6 meses.

• cambio en los parámetros metabólicos después del tratamiento con setmelanotida en pacientes que estaban en setmelanotida un total de 12 meses y en pacientes que estaban en setmelanotida solo 6 meses al final de la parte de etiqueta abierta (12 meses).

• cambio en los biomarcadores después del tratamiento con setmelanotida en comparación con el placebo al final de la parte controlada con placebo de 6 meses lipoproteína de baja densidad [LDL]-colesterol, triglicéridos).

• cambio en los biomarcadores después del tratamiento con setmelanotida en pacientes que estaban en setmelanotida un total de 12 meses y en pacientes que estaban en setmelanotida solo 6 meses al final de la parte de etiqueta abierta (12 meses).

Justificación del diseño del estudio

Este estudio describe un estudio de Fase 3, multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado 2:1 (activo frente a placebo), de registro único, diseñado para evaluar el efecto de la setmelanotida en la pérdida de peso y el hambre en una población afectada por HO (Etapa A) seguido de una parte abierta de 6 meses para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la setmelanotida al año de tratamiento (Etapa B). Se planea inscribir a aproximadamente 120 pacientes de 4 años o más en aproximadamente 20-25 centros clínicos en los EE. UU. y Europa.

Período de selección

Al proporcionar el consentimiento informado, los pacientes ingresarán al Período de selección, durante el cual se les evaluará para determinar su elegibilidad y completarán todos los procedimientos de selección como se describe en el Programa de actividades (SoA). Durante el período de selección, se pedirá a los pacientes que proporcionen al menos 3 puntos de datos documentados sobre la altura de los pacientes pediátricos y el peso derivado de al menos 6 meses antes del día de la selección.

Período de tratamiento

Los pacientes que se determine que son elegibles, con base en las evaluaciones de selección, regresarán para la visita inicial (visita 2) y recibir la primera dosis de setmelanotida. Al inicio la dosis de setmelanotida depende de la edad del paciente; sin embargo, para todos los

pacientes, la dosis de setmelanotida se ajustará a una dosis final de 3,0 mg/día (fase de ajuste inicial), de la siguiente manera

Pacientes de 4 años o más

- Desde el inicio (Día 1; Visita 2) hasta aproximadamente el Día 14, los pacientes reciben 0,5 mg/día de setmelanotida.
- Los pacientes se escalarán cada 1 semana (mínimo) o 2 semanas (máximo) de 0,5 mg a 1 mg dependiendo de la tolerabilidad con el objetivo de alcanzar 3 mg en la Visita 5 (semana 12)
- En la Visita 5 (o antes cuando se tolere), los pacientes comenzarán con 3 mg hasta la semana 24 (Visita 8).

El investigador, después de conversar con el Patrocinador, puede variar el régimen de dosis en función de las consideraciones de tolerabilidad y eficacia.

Visitas de estudio

Los pacientes regresarán al centro del estudio para las visitas 3, 4, 5, 6, 7, 8 (semanas 4, 8 y 12, 16, 20, 24, respectivamente), con cada una de estas visitas realizadas con aproximadamente 4 semanas de diferencia. Todos los pacientes regresarán al centro del estudio en la semana 24 (visita 8) y recibirán la última inyección de setmelanotida o placebo de la porción controlada con placebo. Los criterios de valoración del estudio se recopilan en la Visita 8. Después de completar la Visita 8, la participación en el estudio actual procederá con una parte de etiqueta abierta de 6 meses (Etapa B).

Cada paciente en transición a la Etapa B seguirá el mismo esquema de escalamiento de la Etapa A, independientemente de la asignación del tratamiento. Los pacientes y el personal del centro permanecerán cegados a la asignación del tratamiento durante todo el estudio.

Criterios de inclusión

Los pacientes deben cumplir con los siguientes criterios para ser elegibles para participar en el estudio:

1. El paciente tiene evidencia documentada de HO así definido:
 - a) Evidencia de lesión hipotalámica en la resonancia magnética (IRM); Y
 - b) Diagnóstico de craneofaringioma u otro tumor cerebral no maligno que afecte la región hipotalámica;
 - c) Se ha sometido a cirugía, quimioterapia o radiación ≥ 6 meses antes de la selección.
 - d) el investigador ha reconocido el aumento de peso asociado con la lesión hipotalámica durante 1 año antes de la cirugía o la quimioterapia o la radioterapia y/o 6 meses después
2. 4 años o más en el momento de la inscripción.
3. Obesidad, documentada por un BMI ≥ 30 kg/m² para pacientes ≥ 18 años de edad o BMI ≥ 93 percentil para edad y sexo para pacientes de 6 a <18 años de edad según los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU.

4. Pacientes o cuidadores que informan un aumento temporalmente relacionado en el hambre y/ o la hiperfagia al diagnóstico o tratamiento del tumor y que aún están presentes en la selección.
5. La paciente debe cumplir con uno de los siguientes requisitos de anticoncepción:
 - Si una mujer en edad fértil, definida como fértil, después de la menarquia y hasta que se convierta en posmenopáusica, a menos que sea permanentemente estéril (histerectomía, salpingectomía bilateral u ooforectomía bilateral), debe usar una forma de anticoncepción altamente efectiva y durante 90 días después del estudio como se describe en la Sección 9.19.5.
 - Si una mujer en edad no fértil, definida como permanentemente estéril (estado post histerectomía, ooforectomía bilateral o salpingectomía bilateral) o posmenopáusica durante al menos 2 meses (y confirmada con un nivel de hormona foliculoestimulante [FSH] de detección en el rango de laboratorio posmenopáusico), no se requiere anticoncepción durante el estudio.
 - Se evaluará a las pacientes más jóvenes que no hayan alcanzado la menarquia al ingresar al estudio para determinar la estadificación de Tanner y, en la primera menarquia, se les exigirá que cumplan con los requisitos de anticoncepción y pruebas de embarazo como se describe en el protocolo.
 - Si un hombre 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 masculinos no deben donar espermatozoides durante y durante los 90 días posteriores a su participación en el estudio.
6. Capacidad para comunicarse bien con el investigador, comprender y cumplir con los requisitos del estudio, y comprender y firmar el consentimiento informado por escrito o, para pacientes menores de 18 años, un padre/tutor legal que pueda firmar.
7. Si recibe terapia de reemplazo hormonal (es decir, hormonas tiroideas, glucocorticoides, hormona del crecimiento u otros medicamentos que se sabe que afectan el metabolismo o el peso/composición corporal), la dosis de dicha terapia se ha mantenido estable durante al menos 2 meses antes de la selección. (Pueden permitirse cambios en la dosis de $\leq 15\%$, con la aprobación del Patrocinador).

Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplan cualquiera de los siguientes criterios no son elegibles para participar en el estudio:

1. Pérdida de peso $\geq 2\%$ en los 3 meses anteriores para pacientes ≥ 18 años de edad o $> 2\%$ de reducción en el BMI para pacientes pediátricos de 4 a < 18 años de edad.

Nota: Se permiten regímenes dietéticos y/o de ejercicio, con o sin el uso de medicamentos, suplementos o tratamientos a base de hierbas asociados con la pérdida de peso (por ejemplo,

orlistat, lorcaserina, fentermina, topiramato, naltrexona, bupropión, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón [GLP-1], etc.) 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 $\geq 2\%$ durante los 3 meses anteriores, y
- el paciente tiene la intención de mantener el régimen y/o la dosis estable durante todo el curso del estudio.

2. Cirugía o procedimiento bariátrico (por ejemplo, bypass/banda/manga gástrica, interruptor duodenal, balón, barrera intestinal, etc.) en los últimos 6 meses. Todos los pacientes con antecedentes de cirugía o procedimientos bariátricos deben ser discutidos y recibir la aprobación del Patrocinador antes de la inscripción. 3. Diagnóstico de trastornos psiquiátricos graves (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de la personalidad) o trastorno depresivo mayor (MDD) en los 2 años anteriores, o puntaje del Cuestionario de salud del paciente de detección (PHQ) 9/PHQ A ≥ 15 , o cualquier ideación suicida de tipo 4 o 5 en la Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C SSRS) durante la detección, o historial de por vida de intentos de suicidio, o cualquier comportamiento suicida en el último mes.

4. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $>10,0\%$ en la selección.

5. Enfermedad pulmonar, cardíaca u oncológica actual, clínicamente significativa considerada grave lo suficiente como para interferir con el estudio y/o confundir los resultados. Cualquier paciente con un potencial enfermedad clínicamente significativa debe revisarse con el Patrocinador para determinar la elegibilidad.

6. Tasa de filtración glomerular (GFR) <30 mL/min/1,73 m² durante la selección.

7. Hallazgos dermatológicos significativos relacionados con lesiones cutáneas de melanoma o pre-melanoma (excluyendo la lesión de células basales o escamosas no invasiva), determinada como parte de una evaluación cutánea integral realizada por el investigador durante la selección. Se realizará una biopsia de cualquier lesión identificada durante la selección y se sabrá que los resultados son benignos antes de la inscripción. Si los resultados de la biopsia previa al tratamiento son motivo de preocupación significativa, el paciente no es elegible para participar en el estudio.

8. Antecedentes o antecedentes familiares cercanos (padres o hermanos) de cáncer de piel o melanoma (sin incluir lesiones no invasivas, infiltrantes de células basales o escamosas), o antecedentes del paciente de albinismo ocular-cutáneo.

9. Participación en cualquier estudio clínico con un medicamento/dispositivo en investigación dentro de los 3 meses o 5 semividas, lo que sea más largo, antes de la primera dosis de setmelanotida.

10. Inscrito previamente en un estudio clínico que incluya setmelanotida o cualquier exposición previa a setmelanotida.

11. Incapacidad para cumplir con el régimen de inyección una vez al día (QD).

12. Embarazada y/o amamantando o deseando quedar embarazada durante este ensayo.

13. Deterioro cognitivo que, a juicio del Investigador, impida la participación en el estudio y la finalización de los procedimientos o cuestionarios del estudio.

14. El paciente, en opinión del investigador, no es adecuado para participar en el estudio.

15. Pacientes con obesidad con otra etiología genética o sindrómica (por ejemplo, PPL[POMC, PCSK1, LEPR], síndrome de Bardet-Biedel, síndrome de Alstrom, etc.) no relacionada con traumatismo hipotalámico.

16. Diagnóstico previo de síndrome de Prader-Willi, obesidad de inicio rápido con hipoventilación, hipotalámica, desregulación autonómica, síndrome de tumor neuroendocrino (ROHHADNET)

17. Si el paciente se está sometiendo a terapia de reemplazo hormonal, la dosis se ha mantenido sin cambios durante al menos 2 meses antes de ingresar al Período de selección.

Duración del tratamiento

Todos los pacientes recibirán el tratamiento del estudio durante un máximo de 12 meses. La participación total en el estudio durará entre 22 y 28 semanas, en función de la duración variable del período de selección

Tratamiento

Todos los pacientes recibirán el tratamiento del estudio durante un máximo de 6 meses durante el período controlado con placebo. La participación total en el estudio en la Etapa A durará entre 26 y 32 semanas, en función de la duración variable del Período de selección. La parte de etiqueta abierta durará otras 24 semanas.

Criterios de evaluación

Criterios de valoración principales:

- % de cambio en el BMI desde el inicio después de 24 semanas de setmelanotida en comparación con el placebo.

Criterio de valoración secundario clave:

- Cambio en el hambre en respuesta a 24 semanas de tratamiento con setmelanotida, medido por el cambio desde el inicio en las puntuaciones de hambre diarias y globales en pacientes tratados con setmelanotida en comparación con placebo después de 24 semanas de tratamiento (final de la etapa A).

Criterios de valoración secundarios:

- Proporción de pacientes con una reducción $\geq 5\%$ desde el inicio en el BMI en pacientes adultos (≥ 18 años) o una reducción en la puntuación Z del BMI de $\geq 0,2$ en pacientes pediátricos (< 18 años) después de 24 semanas de tratamiento con setmelanotida en

comparación con placebo

- Proporción de pacientes de ≥ 4 a < 18 años con una reducción $\geq 0,2$ de la puntuación Z del BMI desde el inicio después de 24 semanas de setmelanotida
- 5 • Proporción de pacientes con una reducción $\geq 10\%$ desde el inicio en el BMI en todos los pacientes y en pacientes > 18 años después de 24 semanas de tratamiento con setmelanotida en comparación con placebo
- 10 • Proporción de pacientes con una reducción $\geq 15\%$ desde el inicio en el BMI en todos los pacientes y en pacientes > 18 años después de 24 semanas de tratamiento con setmelanotida en comparación con placebo
- 10 • Proporción de pacientes que alcanzan un BMI de 27 (en adultos) o $< 95^{\circ}$ (en pediatría) después de 24 semanas con setmelanotida
- 10 • BMI promedio z y reducción del percentil de BMI en pacientes < 18 años después de 24 semanas con setmelanotida
- 15 • Cambio porcentual medio desde el inicio en el peso en pacientes ≥ 18 años después de 60 semanas de tratamiento con setmelanotida en comparación con el placebo.
- 15 • Cambio promedio en la puntuación total de síntomas de hiperfagia desde el inicio hasta la semana 24
- 20 • Cambio promedio en el promedio semanal de la puntuación diaria de mayor hambre en pacientes capaces de completar el cuestionario (pacientes ≥ 12 años)
- 20 • La proporción de pacientes ≥ 12 años de edad, que logran una reducción de ≥ 2 puntos (mejoría) desde el inicio hasta el final de la semana 60 ~~Etapa A (Semana 24)~~ en el promedio semanal de la puntuación de hambre máxima diaria para el grupo de setmelanotida en comparación con el grupo de placebo. Cambio porcentual medio en
- 25 el promedio semanal de la puntuación máxima de hambre diaria desde el inicio hasta el final de la etapa A (semana 24) en pacientes ≥ 12 años de edad en tratamiento con setmelanotida en comparación con placebo
- 25 • Cambio medio desde el inicio hasta el final de la etapa A (semana 24) en la puntuación de funcionamiento físico y la puntuación total para el impacto del peso en la calidad de
- 30 vida (IWQOL) (IWQOL-Lite en pacientes ≥ 18 años e IWQOL-Kids en pacientes 11- < 18 años), en el tratamiento con setmelanotida en comparación con placebo
- 30 • Seguridad y tolerabilidad de la inyección de setmelanotida según lo determinado por la presentación, frecuencia y gravedad de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) y los eventos adversos graves (SAE)
- 35 *Otros criterios de valoración secundarios:*
 - Cambio desde el inicio en la circunferencia de la cintura en pacientes ≥ 18 años después de 24 semanas de tratamiento con setmelanotida en comparación con placebo

- 5
 - Cambio medio desde el inicio hasta el final de la etapa A (semana 24) en la puntuación total para el cuestionario EuroQol 5 Dimension de 5 niveles (EQ-5D-5L en pacientes ≥ 16 años y versión proxy EQ-5D-5L en pacientes < 16 años) en tratamiento con setmelanotida en comparación con placebo
- 10
 - Cambio medio desde el inicio hasta la Semana 60 ~~final de la Etapa A (Semana 24)~~ en la puntuación de funcionamiento físico y la puntuación total para el Impacto del Peso en la Calidad de Vida-Lite (IWQOL) (IWQOL-Lite en pacientes ≥ 18 años e IWQOL-Kids en pacientes 11- < 18 años), en el tratamiento con setmelanotida en comparación con placebo
 - Cambio medio desde el inicio hasta el final del estadio A (semana 24) en los pasos medidos por actigrafía en pacientes en tratamiento con setmelanotida en comparación con placebo,
 - Cambio medio desde el inicio hasta el final del estadio A (semana 24) en las horas de sueño medidas por actigrafía en pacientes en tratamiento con setmelanotida en comparación con placebo,

Criterios de valoración exploratorios:

- 20
 - Cambio desde el inicio en los parámetros metabólicos después del tratamiento con setmelanotida, incluida la glucosa en ayunas, la HbA1c, los perfiles lipídicos (colesterol total, lipoproteínas de alta densidad [HDL] y lipoproteínas de baja densidad [LDL], triglicéridos) en comparación con el placebo al final de las 24 semanas (final de la etapa A)
- 25
 - Cambio desde el inicio en los parámetros metabólicos después del tratamiento con setmelanotida, incluida la glucosa en ayunas, la HbA1c, los perfiles lipídicos (colesterol total, lipoproteínas de alta densidad [HDL] y lipoproteínas de baja densidad [LDL], triglicéridos) en comparación con el placebo al final de los meses de la Etapa B
- 30
 - Proporción de pacientes con una reducción $\geq 5\%$ desde el inicio en el BMI en todos los pacientes y en pacientes > 18 años al final de la Etapa B comparando el pts en el conjunto durante 24 semanas frente a 48 semanas
 - Proporción de pacientes de ≥ 6 a < 18 años con una reducción $\geq 0,2$ de la puntuación Z del BMI desde el inicio al final del estadio B comparando el pts en el conjunto durante 24 semanas frente a 48 semanas
- 35
 - Proporción de pacientes con una reducción $\geq 10\%$ desde el inicio en el BMI en todos los pacientes y en pacientes > 18 años al final de la Etapa B comparando el pts en el conjunto durante 24 semanas frente a 48 semanas
 - Proporción de pacientes con una reducción $\geq 15\%$ desde el inicio en el BMI en todos los pacientes y en pacientes > 18 años al final de la Etapa B comparando el pts en el conjunto durante 24 semanas frente a 48 semanas

- Proporción de pacientes que alcanzan un BMI <27 (en adultos) o < 95° (en pediatría) al final de la etapa B comparando el pts en el set durante 24 semanas frente a 48 semanas
- Promedio de BMI zZ-Score y reducción del percentil de BMI en pacientes <18 años al final de la Etapa B comparando el pts en el conjunto durante 24 semanas frente a 48 semanas a
- Porcentaje medio de cambio desde el inicio en el peso en pacientes > 18 años al final del estadio B comparando el pts en el conjunto durante 24 semanas frente a 48 semanas

Criterios de valoración de seguridad:

La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron mediante la frecuencia y la gravedad de los EA, los signos vitales y las evaluaciones de laboratorio al final de la Etapa A en todos los pacientes tratados con setmelanotida en comparación con el placebo.

EQUIVALENTES

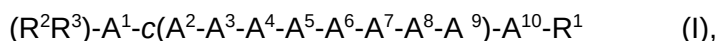
Las descripciones de todas y cada una de las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente se incorporan a la presente mediante referencia en su totalidad. Si bien la presente invención se ha descrito con referencia a aspectos específicos, es evidente que otros expertos en la técnica pueden idear otros aspectos y variaciones de la presente invención sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas incluyan todos estos aspectos y variaciones equivalentes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para tratar la obesidad hipotalámica en un sujeto que comprende administrarle al sujeto un agonista del receptor de melanocortina-4 (MC4R), donde el sujeto:
 - (i) tiene o se identifica que tiene obesidad hipotalámica;
 - (ii) tiene o se identifica que tiene daño en el tejido cerebral;
 - (iii) tiene o se identifica que tiene una enfermedad cerebral proliferativa, tratando así la obesidad hipotalámica en el sujeto.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, que comprende (i).
3. El método de la reivindicación 1, que comprende (ii).
- 15 4. El método de la reivindicación 1, que comprende (iii).
5. El método de la reivindicación 1, en donde la obesidad hipotalámica es causada por una anomalía del desarrollo neurológico o una malformación cerebral.
- 20 6. El método de la reivindicación 1, en donde el daño al tejido cerebral está presente en el hipotálamo.
- 25 7. El método de la reivindicación 6, en donde el daño al tejido cerebral está presente en el núcleo hipotalámico paraventricular, el núcleo hipotalámico ventromedial o el núcleo hipotalámico arqueado.
8. El método de la reivindicación 7, en donde el daño o trauma en el cerebro ocurre en el núcleo ventromedial.
- 30 9. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene obesidad hipotalámica.
10. El método de la reivindicación 1, en donde la enfermedad cerebral proliferativa comprende un tumor benigno, una lesión benigna o un tumor maligno (por ejemplo, cáncer).
- 35 11. El método de la reivindicación 10, en donde la enfermedad cerebral proliferativa está presente en el hipotálamo.
12. El método de la reivindicación 10, en donde la enfermedad cerebral proliferativa está

presente en el núcleo hipotalámico paraventricular, núcleo hipotalámico ventromedial o núcleo hipotalámico arqueado.

- 5 13. El método de la reivindicación 10, en donde la enfermedad cerebral proliferativa comprende craneofaringioma o astrocitoma.
14. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto se ha sometido a una cirugía (por ejemplo, extirpación de tumor o cirugía bariátrica) o ha recibido radiación.
- 10 15. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto es obeso, por ejemplo, gravemente obeso.
16. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto es hiperfágico.
- 15 17. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 35 kg/m² (por ejemplo, ≥ 36 , 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m² o mayor) antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.
- 20 18. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor que 40 kg/m² (por ejemplo, ≥ 41 , 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m² o mayor) antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.
- 25 19. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto ha fallado en una o más terapias previas, por ejemplo, ejercicio, dieta o terapias conductuales, antes de la administración del agonista de MC4R, por ejemplo, en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.
- 30 20. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene un peso corporal más bajo después de la administración del agonista de MC4R que antes de la administración del agonista de MC4R.
- 35 21. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de MC4R tiene la estructura de Fórmula (I):



en donde:

A¹ es Acc, HN—(CH₂)_m—C(O), L- o D-aminoácido, o eliminado;

A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu;

A³ es Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-aminoácido o eliminado;

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

A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O), o eliminado;

A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys;

A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_t-C(O), L- o D-aminoácido, o eliminado;

R¹ es OH o NH₂;

cada uno de R² y R³ se selecciona, independientemente para cada aparición, 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 aril(C₁-C₃₀)acilo sustituido;

cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente para cada aparición, 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 aparición, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

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

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

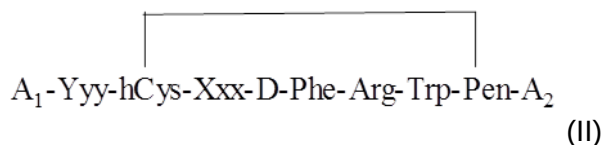
t es, independientemente para cada aparición, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es cada uno, independientemente para cada aparición, H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) sustituido, alquenilo (C₂-C₁₀), alquenilo (C₂-C₁₀) sustituido, alquinilo (C₂-C₁₀), alquinilo (C₂-C₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN.

22. El método de la reivindicación 21, en donde A¹ se selecciona de Lys, D-Lys, Arg y D-Arg.

23. El método de la reivindicación 21, en donde A² y A⁹ se seleccionan cada uno independientemente de Cys, hCys y Pen.

24. El método de la reivindicación 21, en donde A^3 se selecciona de Ala o D-Ala.
25. El método de la reivindicación 21, en donde A^4 se selecciona de His y D-His.
26. El método de la reivindicación 21, en donde A^5 se selecciona de Phe, D-Phe, D-1-Nal y D-2-Nal.
27. El método de la reivindicación 21, en donde A^6 es Arg.
28. El método de la reivindicación 21, en donde A^7 es Trp.
29. El método de la reivindicación 21, en donde se elimina A^8 y/o A^{10} .
30. El método de la reivindicación 21, en donde R^1 es NH_2 .
31. El método de la reivindicación 21, en donde uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno y el otro de R^2 y R^3 es independientemente acilo (C_1 - C_{30}) (por ejemplo, acetilo).
32. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de MC4R es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- NH_2 (SEQ ID NO: 140).
33. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de MC4R tiene la estructura de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de:



donde Xxx es Asn, Gln, Ser o Thr,

donde A_1 es H o Ac,

donde A_2 es OH o NH_2 , y

donde Yyy es Lys, Arg, D-Lys o D-Arg.

34. El método de la reivindicación 33, en donde el agonista de MC4R se selecciona de:
 SEQ ID NO: 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH_2 ;
 (SEQ ID NO: 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH_2 ;
 (SEQ ID NO: 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH_2 ;
 (SEQ ID NO: 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- NH_2 ;

(SEQ ID NO: 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 10 (SEQ ID NO: 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 642) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 644) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 647) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 648) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 25 (SEQ ID NO: 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 657) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 659) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 30 (SEQ ID NO: 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 662) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 663) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 35 (SEQ ID NO: 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 672) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 5 (SEQ ID NO: 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 674) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 677) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 10 (SEQ ID NO: 678) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 687) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 20 (SEQ ID NO: 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 689) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; y
 25 (SEQ ID NO: 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de MC4R se formula como una composición farmacéutica.

36. El método de la reivindicación 35, en donde la composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

37. El método de la reivindicación 35, en donde la composición farmacéutica comprende un polietilenglicol (por ejemplo, un polietilenglicol modificado, por ejemplo, mPEG-DSPE, por ejemplo, mPEG-2,000-DSPE).

38. El método de la reivindicación 1, que comprende administrar el agonista de MC4R en

una dosificación unitaria adecuada para inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, al sujeto.

5 39. El método de la reivindicación 38, en donde la forma de dosificación unitaria se dispone dentro de un dispositivo de suministro, por ejemplo, una jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, una bomba de infusión (por ejemplo, bomba de infusión implantable), o un sistema de suministro osmótico.

10 40. El método de la reivindicación 39, en donde el agonista de MC4R se administra por vía subcutánea, por ejemplo, mediante inyección subcutánea.

41. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto es un ser humano.

15 42. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto es un adulto (por ejemplo, mayor de 18 años).

20 43. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto es un sujeto pediátrico, por ejemplo, un niño (por ejemplo, menor de 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 años).

44. El método de la reivindicación 1, en donde antes de la administración del agonista de MC4R, el sujeto ha recibido previamente tratamiento para la obesidad, por ejemplo, una obesidad no genética, por ejemplo, obesidad hipotalámica.

25 45. El método de la reivindicación 1, donde después de una primera administración del agonista de MC4R (por ejemplo, al menos 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses, 1 año o más), el sujeto presenta una reducción en el BMI.

30 46. El método de la reivindicación 45, donde la reducción del BMI en el sujeto es mayor que 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20% o más, por ejemplo, con respecto a un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).

35 47. El método de la reivindicación 45, en donde la reducción del BMI en el sujeto es mayor que 0,5%, por ejemplo, con respecto a un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).

48. El método de la reivindicación 45, en donde la reducción del BMI en el sujeto es mayor que 5%, por ejemplo, con respecto a un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).

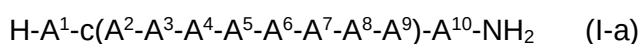
49. El método de la reivindicación 45, en donde la reducción del BMI en el sujeto es mayor que 10%, por ejemplo, con respecto a un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).

50. El método de la reivindicación 45, en donde la reducción del BMI en el sujeto es entre 1%-10% (por ejemplo, 1-5% o 5-10%), por ejemplo, con respecto a un estándar de referencia (por ejemplo, BMI antes de la administración del agonista de MC4R).

51. El método de la reivindicación 45, en donde la reducción del BMI en el sujeto ocurre entre 8 semanas y 6 meses después de la administración del agonista de MC4R.

52. El método de la reivindicación 1, en donde al sujeto se le administra un agente adicional (por ejemplo, un agente terapéutico adicional).

53. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (I-a):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A¹ es Phe, D-Phe o Nle;

A² es Cys;

Se suprime A³;

A⁴ es Suyo;

A⁵ es D-Phe o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg o hArg;

A⁷ es Trp o Bip;

A⁸ es Ala, β-Ala, Gaba o Apn;

A⁹ es D-Cys; y

A¹⁰ es Thr o eliminado.

54. El método de la reivindicación 53, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (I-a) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 4) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

(SEQ ID NO: 5) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 6) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 79) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 80) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 81) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 82) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 83) D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 84) D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 85) Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 105) Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂.

55. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (I-b):

15 Ac-A¹-c(A²-A³-A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹)-A¹⁰-NH₂ (I-b)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A¹ es Nle, A6c, D-2-Nal, Cha, Oic, Chg, hCha, D-Cha, D-hCha, Nip, hPro, hLeu, Phe, D-Phe, D-Chg, hPhe, β -hMet, Gaba, Leu, Ile, Val, 2-Nal, Arg o D-Arg;

A² es Asp, Cys, D-Cys o Pen;

20 A³ es D-Ala, β -Ala, Gaba, Aib, Gly, Ala, D-Glu, D-Abu, D-Val, D-Ile, D-Leu, D-Tle, D-Cha, eliminado;

A⁴ His o 3-Pal;

A⁵ es Phe, D-Phe o D-2-Nal;

A⁶ es Arg;

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

A⁸ es β -Ala, A6c, Ahx, Apn, Gaba, Ala, Aha, D-Ala o eliminado;

A⁹ es Lys, Cys, D-Cys o Pen;

Se elimina A¹⁰.

en donde A² y A⁹ se seleccionan por pares para formar un puente disulfuro o lactama.

30 56. El método de la reivindicación 55, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (I-b) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 1) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 2) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;

35 (SEQ ID NO: 3) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 7) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 8) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 9) Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 10) Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 11) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 12) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 13) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 14) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 15) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 16) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 17) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 18) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 19) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 20) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 21) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 22) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 23) Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 24) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 25) Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 26) Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 27) Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 28) Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 29) Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 30) Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 31) Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 32) Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 33) Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 34) Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 35) Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 36) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 37) Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 38) Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 39) Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 40) Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 41) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 42) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 43) Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 44) Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 47) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 48) Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

- (SEQ ID NO: 49) Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 50) Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 51) Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- 5 (SEQ ID NO: 52) Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 53) Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 54) Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 55) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 56) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
- 10 (SEQ ID NO: 57) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 58) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 59) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 60) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 61) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
- 15 (SEQ ID NO: 62) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 63) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 64) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 65) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 66) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
- 20 (SEQ ID NO: 67) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 70) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 71) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 72) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 73) Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 25 (SEQ ID NO: 74) Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 75) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 76) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 77) Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 78) Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
- 30 (SEQ ID NO: 86) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 87) Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 89) Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 90) Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 91) Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- 35 (SEQ ID NO: 92) Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 93) Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 94) Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
- (SEQ ID NO: 95) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;

(SEQ ID NO: 96) Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 97) Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 98) Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 99) Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 100) Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 101) Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 102) Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 103) Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 106) Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 108) Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 109) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 110) Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 111) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 112) Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 113) Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 114) Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 139) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 140) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 141) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 142) Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 143) Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 144) Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 145) Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 25 (SEQ ID NO: 146) Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 147) Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂.

57. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (XII-a):

30 H-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH₂ (XII-a)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys, Pen capaces de establecer un puente disulfuro; o Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu capaces de establecer un puente de lactama;

Xxx es Asn, Gln, Ser, Thr; y

35 Yyy es Lys, Arg, D-Lys, D-Arg.

58. El método de la reivindicación 57, en donde el agonista de MC4R de Fórmula (XII-a) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 643) H-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 646) H-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 658) H-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 661) H-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 673) H-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 676) H-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 15 (SEQ ID NO: 688) H-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 691) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; y
 (SEQ ID NO: 693) H-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂.

59. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de
 20 Fórmula (XII-b):

Ac-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-NH₂(XII-b)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys, Pen capaz de establecer un puente disulfuro;
 o Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr, Dbu capaz de establecer un puente de lactama;

25 Xxx es Asn, Gln, Ser, Thr; y

Yyy es Lys, Arg, D-Lys, D-Arg.

60. El método de la reivindicación 59, en donde el agonista de MC4R de la Fórmula (XII-
 b) se selecciona de:

30 (SEQ ID NO: 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH₂;

35 (SEQ ID NO: 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 641) Ac-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 645) Ac-D-Lys-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 656) Ac-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 660) Ac-D-Lys-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 671) Ac-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 675) Ac-D-Lys-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 686) Ac-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 690) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; y
 10 (SEQ ID NO: 692) Ac-D-Lys-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂.

61. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de MC4R es un compuesto de Fórmula (XII-c):

A₁-Yyy-c(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)-A₂ (XII-c)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A₁ es H o Ac;

A₂ es OH o NH₂;

Yyy es L-Arg o D-Arg;

Aaa y Bbb se seleccionan de Cys, hCys y Pen capaces de establecer un puente
 20 disulfuro; o Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr y Dbu capaces de establecer un puente de lactama;
 y

Xxx es Asn, Gln, Ser o Thr.

62. El método de la reivindicación 61, en donde el agonista de MC4R de la Fórmula (XII-
 25 c) se selecciona de:

(SEQ ID NO: 629) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 630) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 631) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 632) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

30 (SEQ ID NO: 633) Ac-Arg-c(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH₂;

(SEQ ID NO: 634) Ac-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 635) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 636) H-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 637) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

35 (SEQ ID NO: 638) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

(SEQ ID NO: 639) Ac-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 640) H-D-Arg-c(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 649) Ac-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;

(SEQ ID NO: 650) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 651) H-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 652) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 5 (SEQ ID NO: 653) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 654) Ac-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 655) H-D-Arg-c(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 664) Ac-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 665) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 10 (SEQ ID NO: 666) H-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 667) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 668) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 669) Ac-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 670) H-D-Arg-c(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 15 (SEQ ID NO: 679) Ac-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 680) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 681) H-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 (SEQ ID NO: 682) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 (SEQ ID NO: 683) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 20 (SEQ ID NO: 684) Ac-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; y
 (SEQ ID NO: 685) H-D-Arg-c(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH.

63. El método de la reivindicación 1, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el BMI de entre 5-10, por ejemplo, después
 25 de 16 semanas, en relación con el BMI basal, por ejemplo, el BMI del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

64. El método de la reivindicación 63, en donde el sujeto es un sujeto pediátrico entre las edades de 6 y 18 años.

65. El método de la reivindicación 1, en donde después de la administración del agonista de MC4R, el sujeto experimenta una reducción en el peso de entre aproximadamente 5 kg a
 aproximadamente 15 kg, por ejemplo, después de 16 semanas, en relación con el peso basal,
 por ejemplo, el peso del sujeto antes de la administración del agonista de MC4R.

66. El método de la reivindicación 65, en donde el sujeto es un sujeto pediátrico entre las edades de 6 y 18 años.

RESUMEN

La descripción se refiere a un método para tratar una obesidad no genética (por ejemplo, obesidad hipotalámica) en un sujeto usando un agonista del receptor de melanocortina-4 (MC4R).

5

10

15

20

25

30

35