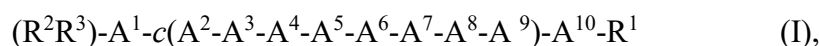


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición para uso en tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección en un sujeto, la composición comprende un agonista del receptor de melanocortina-4 (MC4R), en donde;

el agonista MC4R tiene la estructura de la Fórmula (I):



en donde

A¹ es Acc, HN-(CH₂)_m-C(O), L- o D-amino ácido, o suprimido;

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

A³ es Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-amino ácido, o suprimido;

A⁴ es Hes, 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(R⁴R⁵))-C(O);

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

A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O), o suprimido;

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

A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_r-C(O), L- o D-amino ácido, o suprimido;

R¹ es OH o NH₂;

cada 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 arilacilo (C₁-C₃₀) sustituido ;

cada 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, (C₁-C₄₀)alquilsulfonilo, o C(NH)NH₂;

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

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

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

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

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son cada uno, independientemente para cada aparición, H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁₋₁₀), alquilo (C₁₋₁₀) sustituido, alquenilo (C₂₋₁₀), alquenilo (C₂₋₁₀) sustituido, alquinilo (C₂₋₁₀), alquinilo (C₂₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN; o

el agonista MC4R tiene la estructura de la Fórmula (XII):

A_1 -Yyy-(Aaa-Xxx-D-Phe-Arg-Trp-Bbb)- A_2 (XII),

en donde:

Aaa y Bbb son cada uno independientemente Cys, hCys, Pen, Glu, Asp, Lys, Orn, Dpr o Dbu, capaces de establecer un puente disulfuro o un puente lactámico entre sus respectivas cadenas laterales;

Xxx es Asn, Gln, Ser o Thr;

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

A_1 es -H o Ac; y

A_2 es -OH o NH_2 ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

la enfermedad, el trastorno o la afección están relacionados con un gen agonizable de la vía MC4R seleccionado de SEMA3C, SEMA4B, SIM1, MAGEL2, PLCNA1, KSR2, MRAP2, TUB, TBX3, CREBBP, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RPGRIP1L, TRPC5, y PHIP.

2. La composición para uso de la Reivindicación 1, en donde el gen agonizable MC4R se selecciona entre PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, NRP1, NRP2, DNMT3A, RPGRIP1L, PHIP, TBX3, TUB, CREBBP, KSR2 y MRAP2.

3. La composición para uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde el gen agonizable MC4R se selecciona entre SEMA3C, SEMA4B y PLCNA1.

4. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la enfermedad, trastorno o condición se caracteriza por una mutación en el gen agonizable de la vía MC4R.

5. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto es homocigoto o heterocigoto para la mutación en el gen agonizable de la vía MC4R.

6. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto es o se identifica como un portador heterocigoto de la(s) mutación(es).

7. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto es o se identifica como un portador heterocigoto compuesto de la(s) mutación(es).

8. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto es o se identifica como un portador homocigoto de la(s) mutación(es).

9. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección se caracteriza por una pluralidad de mutaciones en el gen agonizable de la vía MC4R.
10. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección se caracteriza por la modulación del gen agonizable de la vía MC4R.
11. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Alstrom, el síndrome de Prader Willi, la obesidad hipotalámica o el síndrome de Smith-Magenis.
12. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde un síntoma de la enfermedad, el trastorno o la afección comprende obesidad o hiperfagia.
13. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agonista de MC4R tiene la estructura de la Fórmula (I).
14. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A¹ se selecciona de Lys, D-Lys, Arg y D-Arg;
A² y A⁹ se seleccionan independientemente entre Cys, hCys y Pen;
A³ se selecciona un 3 entre Ala o D-Ala;
A⁴ se selecciona un 4 entre His y D-His;
A⁵ se selecciona entre Phe, D-Phe, D-1-Nal y D-2-Nal;
A⁶ es Arg;
A⁷ es Trp;
A⁸ y/o A¹⁰ está suprimido;
R¹ es NH₂; y/o
uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno y el otro de R² y R³ es independientemente acilo(C₁-C₃₀) (por ejemplo, acetilo).
15. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A² y A⁹ se seleccionan cada uno de forma independiente de Cys, hCys y Pen.
16. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A³ se selecciona de Ala o D-Ala.
17. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A⁴ se selecciona de His y D-His.

18. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A⁵ se selecciona de Phe, D-Phe, D-1-Nal y D-2-Nal.
19. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A⁶ es Arg.
20. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A⁷ es Trp.
21. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A⁸ y/o A¹⁰ esta suprimido.
22. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹ es NH₂.
23. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno y el otro de R² y R³ es independiente acilo(C₁-C₃₀) (p. ej., acetilo).
24. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 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).
25. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agonista de MC4R tiene la estructura de Fórmula (XII) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
26. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agonista de MC4R se selecciona de las siguientes Fórmulas estructurales:
- Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 1);
 - Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 2);
 - Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 3);
 - Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 - Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Dpr)-NH₂ (SEQ ID NO: 5);
 - Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 6);
 - H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 7);
 - H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 8);
 - Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 9);
 - H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 10);
 - Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 11);
 - H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 12);

Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 13);
Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 14);
H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO:15);
H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 16);
Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 17);
H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 18);
Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 19);
H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 20);
Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 21);
H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 22);
H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 23);
Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 24);
H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 25);
Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 26);
H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 27);
Ac-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 28);
Ac-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 29);
H-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 30);
H-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 31);
Ac-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 32);
H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 33);
Ac-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 34);
H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 35);
Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 36);
H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 37);
H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 38);
Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 39);
H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 40);
Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:41);
H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:42);
Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 43);
Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:44);
H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 45);
H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 46);
Ac-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 47);
H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 48);
Ac-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 49);
H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 50);
Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 51);
H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 52);
H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 53);

Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 54);
H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 55);
Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 56);
H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 57);
Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 58);
Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 59);
H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 60);
H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 61);
Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 62);
H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 63);
Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 64); y
H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (SEQ ID NO: 65).

27. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agonista de MC4R se formula como una composición farmacéutica.
28. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
29. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica comprende un polietilenglicol.
30. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica comprende un lípido neutro, un fosfolípido o un alcohol.
31. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el lípido neutro comprende un diacilglicerol.
- ~~32.~~ La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el fosfolípido es fosfatidilcolina.
33. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alcohol es etanol.
34. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agonista de MC4R se formula como una dosis unitaria adecuada para inyección.
35. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación unitaria está dispuesta dentro de un dispositivo de administración.

36. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis del agonista de MC4R está entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg.
37. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis del agonista de MC4R está entre 1 mg y 20 mg.
38. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
- (i) el sujeto es obeso,
 - (ii) el sujeto es hiperfágico;
 - (iii) el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor a 35 kg/m² antes de la administración del agonista MC4R;
 - (iv) el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor a 40 kg/m² antes de la administración del agonista MC4R;
 - (v) el sujeto ha fracasado en una o más terapias previas que comprenden ejercicio, dieta o terapias conductuales, antes de la administración del agonista MC4R;
 - (vi) el sujeto tiene un peso corporal menor después de la administración del agonista MC4R que antes de la administración del agonista MC4R.
