

5 X⁴-V-L-S-L-D-V-P-I-G-L-L-Q-I-L-L-X²⁰-X²¹-A-R-A-R-A-A-R-E-Q-A-X³²-X³³-N-X³⁵-E-I-X³⁸-A-E-X⁴¹-NH₂
(I)

15 X^{41} es V o l:

2. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X³³ se selecciona como T, E, K o Aib; X³⁵ se selecciona como A, Aib, L, I o V, y en la que X³⁵ se selecciona como Aib, L, I o V si X³³ es T, o en la que X³³ se selecciona como E, K o Aib, en la que la K está lipídada, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador si X³⁵ es A.

25 4. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X²⁰ se selecciona como A, F, G, H, I, K, L, N, O, R, S, T o V.

6. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X^{20} se selecciona como S.

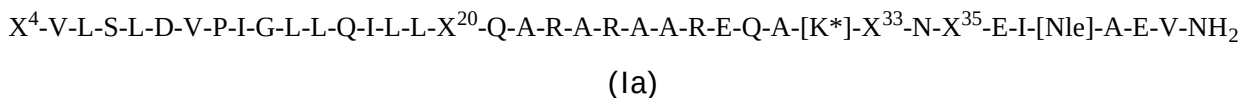
8. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X^{21} se selecciona como O.

35 9. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X^{33} se selecciona como T.

10. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X⁴¹ se selecciona como V.

11. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X^4 se selecciona como Mel o P.

12. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la estructura de la fórmula (Ia)



donde X^4 se selecciona como Mel o P; X^{20} se selecciona como N, F, G, K, Q, S o T, preferiblemente X^{20} se selecciona como S; X^{33} se selecciona como T o Aib; X^{35} se selecciona como A o Aib; y además, donde X^{35} se selecciona como Aib si X^{33} es T, o donde X^{33} se selecciona como Aib si X^{35} es A; * denota una unión covalente de un lípido, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador, al grupo ϵ -amino de la cadena lateral de lisina.

13. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende la secuencia seleccionada de la lista que consiste en
15 [Mel]VLSDVPIGLLQILLSQARARAAREQA[K*]TN[Aib]EI[Nle]AEV(NH₂) (SEQ ID NO: 215),
PVLSLDVPIGLLQILLSQARARAAREQA[K*][Aib]NAEI[Nle]AEV(NH₂) (SEQ ID NO: 238),
[Mel]VLSDVPIGLLQILLEQARARAAREQAT[K*]NAEILAEV(NH₂) (SEQ ID NO: 6) o
[Mel]VLSDVPIGLLQILLEQARARAAREQA[K*]TN[Aib]EILAEV(NH₂) (SEQ ID NO: 16), en la que el *
denota una unión covalente de un lípido, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador, al grupo ϵ -
20 amino de la cadena lateral de la lisina .

14. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque la relación hCRHR1-EC₅₀/hCRHR2-EC₅₀ es de al menos 2,000.

15. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso como medicamento en el tratamiento de un trastorno metabólico, preferiblemente la obesidad.

16. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

- 5 X⁴-V-L-S-L-D-V-P-I-G-L-L-Q-I-L-L-X²⁰-X²¹-A-R-A-R-A-A-R-E-Q-A-X³²-X³³-N-X³⁵-E-I-X³⁸-A-E-X⁴¹-NH₂
(I)

X⁴ se selecciona como I, Mel o P;

10 X^{21} se selecciona como Q o L;

X^{32} se selecciona como T o K;

X³³ se selecciona como T, E, K, V, Y, W, S, P, F, L, I, H, G, Q, A o Aib;

X³⁵ se selecciona como A, E, W, T, S, F, K, L, H, G, Q, D, N, R, Aib, L, I o V;

X³⁸ se selecciona como L o Nle:

15 X^{41} es V o l:

en donde solamente uno de X^{32} o X^{33} se selecciona como K, y en el que la K está lipidada, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador.

2. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X^{33} se selecciona como T, E, K o Aib; X^{35} se selecciona como A, Aib, L, I o V, y en la que X^{35} se selecciona como Aib, L, I o V si X^{33} es T, o en la que X^{33} se selecciona como E, K o Aib, en la que la K está lipídada, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador si X^{35} es A.

3. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X³⁸ se selecciona como Nle.

4. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X²⁰ se selecciona como A, F, G, H, I, K, L, N, O, R, S, T o V.

5. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X²⁰ se selecciona como N, F, G, K, Q, S o T.

6. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X^{20} se selecciona como S.

- 30 7. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X^{20} se selecciona como S o E.

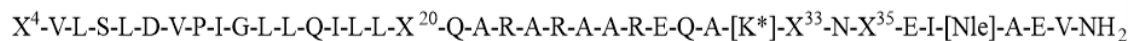
8. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X²¹ se selecciona como Q.

9. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera
35 de las reivindicaciones anteriores, en donde X^{33} se selecciona como T.

10. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X⁴¹ se selecciona como V.

11. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X⁴ se selecciona como Mel o P.

12. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la estructura de la fórmula (I)



(I)

5 donde X^4 se selecciona como Met o P; X^{20} se selecciona como N, F, G, K, Q, S o T, preferiblemente X^{20} se selecciona como S; X^{33} se selecciona como T o Aib; X^{35} se selecciona como A o Aib; y además, donde X^{35} se selecciona como Aib si X^{33} es T, o donde X^{33} se selecciona como Aib si X^{35} es A; * denota una unión covalente de un lípido, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador, al grupo ϵ -amino de la cadena lateral de lisina.

10 13. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende la secuencia seleccionada de la lista que consiste en [Met]VLSLDVPIGILLQILLSQARARAAREQA[K*]TN[Aib]EI[Nle]AEV(NH₂) (SEQ ID NO: 215), PVLSLDVPIGILLQILLSQARARAAREQA[K*][Aib]NAEI[Nle]AEV(NH₂) (SEQ ID NO: 238), [Met]VLSLDVPIGILLQILLEQARARAAREQAT[K*]NAEILAEV(NH₂) (SEQ ID NO: 6) o
15 [Met]VLSLDVPIGILLQILLEQARARAAREQA[K*]TN[Aib]EILAEV(NH₂) (SEQ ID NO: 16), en la que el * denota una unión covalente de un lípido, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador, al grupo ϵ -amino de la cadena lateral de la lisina .

20 14. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque la relación hCRHR1-EC₅₀/hCRHR2-EC₅₀ es de al menos 2,000.

15 15. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso como medicamento en el tratamiento de un trastorno metabólico, preferiblemente la obesidad.

25 16. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.